

**Universidad Autónoma
de Querétaro.
FACULTAD DE QUÍMICA.**

**“EL MODELO TERAPÉUTICO CLÁSICO Y LAS TERAPIAS
EXPERIMENTALES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE”**

**TESINA TEÓRICA-PRÁCTICA
Que Para Obtener el Título de :**

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

Presenta

NORMA ANGÉLICA RUIZ GUERRA



Querétaro, Qro. 1997

Dr. Julio Granados Arreola
Ponente del curso de actualización
en Inmunología.

M. en C. Leticia de la Isla Herrera
Asesor en tesina.

Q.B. Sergio Pacheco Hernández
Sinodal.

Q.B. Patricia Villalobos Aguilera
Sinodal.

Doy gracias a Dios por permitirme ver culminados mis esfuerzos con este trabajo que no hubiera sido posible sin el apoyo de todas aquellas personas que han estado conmigo y me han alentado para seguir adelante aún en los momentos más difíciles. A todas ellas, gracias.

A mis padres

De quienes he recibido siempre todo su amor y su apoyo, dedico este trabajo con mucho cariño.

A mis hermanos José Miguel y Yassel Elena

Por su amigable compañía y esperando ver realizadas todas sus metas.

A mi tío Ramón Guerra Alonso

Por ser ejemplo de superación y constancia, y en agradecimiento a él y a su familia por el apoyo incondicional en todo momento.

A Teresa y Gabriela

Mis amigas de siempre.

A Erika, Blanca, Silvia y Mónica

Por su amistad, esperando que perdure siempre.

Al maestro Sergio Pacheco Hernández

Porque me ha enseñado a ver en mi profesión una vocación. Gracias por ser buen amigo.

A la maestra Leticia de la Isla Herrera

Por su paciencia e interés en aportar lo mejor de sus conocimientos.

Con cariño, dedico este trabajo especialmente a mis hijos:

Mauricio y José Carlos.

ÍNDICE.

	PAG.
I.- RESUMEN	1
II.- ANTECEDENTES.	2
Período reciente de la inmunología.	4
III.- INTRODUCCIÓN.	5
Mecanismos efectores de la respuesta inmune.	6
Regulación del sistema inmune.	7
Tolerancia inmunológica.	8
Pérdida de tolerancia.	8
Patología relacionada al sistema inmune.	9
Desarrollo de trastornos autoinmunes.	9
Etiología de las respuestas autoinmunitarias.	10
Enfermedades autoinmunes.	13
Superposición de los trastornos autoinmunes.	16
Mecanismos inmunopatológicos en enfermedades autoinmunes.	16
IV.- ARTRITIS REUMATOIDE.	17
Etiología y patogénesis.	18
Factores genéticos.	18
Factores iniciadores y perpetuadores.	21
Factores inmunorreguladores.	25
Características inmunológicas.	25
Inicio de la sinovitis.	25
Respuesta inflamatoria.	26
Cuadro clínico.	33
Manifestaciones articulares.	33
Manifestaciones extraarticulares.	37
Diagnóstico.	40
Alteraciones analíticas.	40
Alteraciones radiológicas.	42
Criterios para el diagnóstico.	42
Pronóstico	45
Tratamiento.	46
Medidas generales. Educación, reposo, fisioterapia y AINE.	49
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad(FAME).	51
Agentes inmunosupresores y citotóxicos.	55
Terapias radicales y biológicas.	65
Tratamiento quirúrgico.	75
Tratamiento de la artritis reumatoide en México.	78
V. CONCLUSIONES.	79
BIBLIOGRAFÍA.	81

I.- RESUMEN.

Si bien el sistema inmune es un sistema de defensa que parece relacionarse únicamente con las enfermedades infecciosas, el espectro de procesos en los que interviene es mucho más elevado; de tal modo que una respuesta excesiva del sistema contra antígenos del propio organismo produce las llamadas enfermedades autoinmunes, como es el caso de la artritis reumatoide. La AR se clasifica dentro de las "enfermedades no específicas de órgano" o "generalizadas". Se caracteriza por ser una enfermedad sistémica, de etiología desconocida, que se caracteriza por producir inflamación crónica y recurrente de la membrana sinovial y que afecta principalmente las articulaciones. Es una enfermedad cosmopolita que afecta de 1 al 3% de la población con una relación de mujeres a hombres de 3:1 y ocurre principalmente entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Al inicio de la enfermedad, los síntomas y los signos cardinales de la AR están dados por la inflamación. Se observa aumento de volumen en las articulaciones cubiertas por membrana sinovial. Destacan por su frecuencia los síntomas constitucionales como fiebre, fatiga, nódulos reumatoideos, síndrome de Felty, afecciones de tipo pulmonar y cardíaca, vasculitis reumatoide, etc.

Actualmente se conoce que existe un grupo de pacientes que de no ser tratados de modo agresivo, en poco tiempo tendrán secuelas incapacitantes. Por ello, el esquema piramidal en el tratamiento de la AR, ya no se aplica como tal. Este esquema postula que una vez diagnosticada la enfermedad, el paciente debería recibir antiinflamatorios no esteroideos por espacio de al menos 6 meses. En caso de no haber una respuesta favorable al cabo de dicho tiempo, se evaluaría la posibilidad de ascender en la pirámide y pasar a un tratamiento más agresivo. En orden ascendente, los escalones están conformados por los medicamentos llamados agentes modificadores del curso de la enfermedad o sustancias de acción lenta y que incluyen antipalúdicos, oro, d-penicilamina; así como metotrexato, azatioprina y agentes citotóxicos y finalmente las terapias radicales y biológicas.

Dado que los efectos inmunosupresores de las terapias comúnmente utilizadas no son específicas al actuar sobre el sistema inmune, se busca desarrollar nuevos agentes antirreumáticos con una alta especificidad del efecto sobre dicho sistema y que reduzcan la toxicidad observada durante la inmunosupresión general. Las terapias radicales tienen indicaciones escasas y muy individualizadas; sin embargo, las terapias biológicas son una vía prometedora en la investigación actual. Y aunque parecen ser una promesa para el futuro, aún no se puede afirmar que tendrán un papel importante en la terapéutica de la AR observada en México. Se debe tener en cuenta que estos tratamientos son aún experimentales y que deben realizarse muy diversos estudios que aprueben su eficacia y permitan su aplicación sin mayor riesgo de efectos adversos que los provocados por las terapias hasta hoy utilizadas.

México generalmente sigue la misma línea terapéutica que a nivel mundial, la cual se determina casi de manera individualizada y de acuerdo a ciertas características como son: número de articulaciones afectadas, edad, forma de inicio de la enfermedad, etc. Dentro de dicha línea terapéutica se encuentran los analgésicos y antiinflamatorios y los fármacos que modifican el curso de la enfermedad.

II.- ANTECEDENTES.

Muchas observaciones de importancia para la inmunología fueron hechas por los microbiólogos a principios de este siglo, habitualmente durante el curso de la investigación activa sobre bacteriología y enfermedades infecciosas. Algunos de los avances más importantes fueron posibles gracias a la introducción de técnicas para la elucidación de la naturaleza de los antígenos y de los anticuerpos.

Durante casi un siglo, el término *inmunidad* ha denotado la resistencia al posible ataque por algún agente infeccioso. La resistencia a segundos ataques de ciertas enfermedades ya había sido observada, aún en la antigüedad. Esta definición se ha extendido, por analogía, a las reacciones específicas e inespecíficas ante un antígeno, que tienden a eliminar sustancias extrañas. Antes de tratar los tipos de reacciones inmunitarias, es importante conocer el panorama histórico que permita situar mejor los distintos campos que abarca la inmunología.^{2,6,45}

Desde hace mucho se sabe que numerosas enfermedades infecciosas sólo afectan una vez a un individuo determinado, pero fue hasta el siglo XVIII cuando se estableció la primera vacunación. La primera inmunización efectiva, aunque todavía empírica, fue llevada a cabo por Edward Jenner, quien racionalizó este método al introducir en 1796 la vacunación mediante la vacuna de la vaca. El enfoque científico no fue aplicado al estudio de los fenómenos inmunológicos sino hasta casi un siglo después, como consecuencia del trabajo sobre los microbios por Louis Pasteur. Pasteur y colaboradores investigaron la posibilidad de proteger contra la infección mediante vacunaciones con cepas atenuadas de microorganismos. Pasteur fabricó la primera vacuna antibacteriana atenuando el bacilo del cólera de la gallina mediante el cultivo prolongado, posteriormente preparó la vacuna contra la rabia por inyección de extracto de médula espinal de animales con rabia. La primera y célebre vacunación del joven Joseph Meister se practicó el 6 de Julio de 1885. Para honrar la labor de Jenner (casi 100 años antes), Pasteur extendió el término vacunación al hecho de conferir inmunidad mediante la inyección de cepas atenuadas de microorganismos.^{2,6,8,45}

En 1889, Pfeiffer, discípulo de Koch, empleó la inmunización cruzada de los cobayos con dos microbios semejantes (*Vibrio cholerae* y *V. metchnikovii*) para demostrar que era posible distinguirlos inmunológicamente, dado que la inmunización contra uno no protegía contra el otro. La especificidad de los efectos protectores de la inmunización ya había sido observada, pero este ejemplo mostró cuán sutil podía ser la especificidad en algunas circunstancias.⁴⁵

En 1882, Elie Metchnikoff estudió el papel de las células móviles de la larva transparente de una estrella de mar en la protección contra algún intruso extraño. Demostró que los leucocitos podían engullir a los microorganismos. En 1884 observó que la ingestión de los microorganismos por los leucocitos, que él denominó *fagocitosis*, se incrementaba en forma notoria en los animales que estaban recuperándose de alguna infección o después de la vacunación con una preparación de estos microorganismos. Por lo tanto, él concluyó que la fagocitosis era el principal mecanismo de defensa de los organismos. Posteriormente, demostró la existencia de dos tipos de leucocitos circulantes capaces de fagocitar, los polimorfonucleares y los macrófagos, así como la de ciertos leucocitos fijos capaces de fagocitar y propuso el término general de fagocitos para todas estas células.

La reacción inflamatoria había sido descrita por Celsus desde el primer siglo a. de C. pero antes de Metchnikoff sólo había sido estudiada en mamíferos. Cohnheim (1873) consideró que la inflamación

era una lesión vascular local debida a un agente nocivo que permitía que las células sanguíneas penetraran en el interior de los tejidos. Según Metchnikoff, la inflamación daba por resultado un proceso de digestión del agente nocivo por los fagocitos móviles.

La teoría "celular" fue muy criticada años después por quienes habían observado la inmunidad en ausencia de células. Fodor en 1886 fue, al parecer, el primero que observó un efecto de un suero inmune sobre los microbios durante sus estudios sobre los bacilos del ántrax. Behring (1890) demostró la actividad antitóxica neutralizante de sueros de animales inmunizados con toxina diftérica o tetánica, lo cual se consideró como la primera prueba de la inmunidad "humoral". Uno de los defensores de esta teoría, Jules Bordet, se enfrascó en el estudio de las reacciones de aglutinación y en 1895 demostró que tanto la bacteriolisis como la lisis de los eritrocitos requerían de dos factores: uno que el denominó el sensibilizador, era termolábil y específico; el otro que llamó alexina era termolábil e inespecífico. El factor designado alexina fue llamado después citasa por Metchnikoff y *complemento* por Ehrlich.

Posteriormente, ambas teorías tuvieron aceptación general y se estableció que los factores humorales se originaban en las células linfoides.

Durante este período, el término *antígeno* fue introducido para designar cualquier sustancia capaz de inducir alguna reacción contra sí misma y el término de *anticuerpo* para designar el factor presente en el suero que poseía esta actividad.^{6,45}

Las primeras 3 décadas, hasta 1910, del desenvolvimiento activo de la inmunología como una rama separada de la ciencia médica, atestiguaron el descubrimiento y la descripción de la mayor parte de los fenómenos básicos inmunitarios, aunque los mecanismos fundamentales de estos fenómenos no fueron dilucidados. No obstante que Ehrlich postuló que los fenómenos inmunitarios deben de representar un "acrecentamiento" de los mecanismos normales, aquéllos fueron considerados por la mayoría de los inmunólogos de la época como parte del sistema defensivo del organismo. Esta opinión adquirió fuerza a partir de la presunción general de que el organismo sólo reacciona frente a constituyentes extraños (no frente a los propios) y la frase de Ehrlich "horror autotoxicus" subrayaba su punto de vista de que el organismo no reaccionaría contra los "propios" componentes, aunque él admitía la posibilidad de una autorreacción cuando los mecanismos reguladores normales estuvieran perturbados.⁴⁵

Una observación importante, hecha por Felton en 1942, demostró que si se inyectan ratones con cantidades muy pequeñas de polisacárido de neumococo quedan protegidos contra la infección por el microbio correspondiente, pero si la inyección es hecha con una gran cantidad de polisacárido, los ratones pueden ser infectados. Este fenómeno de Felton fue denominado también insensibilidad inmunitaria, y en la actualidad se denomina *tolerancia inmunitaria*.

Este período de desenvolvimiento en el campo de la inmunología también atestiguó el aislamiento de los componentes del complemento, el estudio de sus respectivas actividades y la identificación de diversos subgrupos específicos entre los eritrocitos humanos y animales.

En 1945, Owen había observado que los gemelos dicigóticos bovinos poseían doble especificidad serológica. Medawar y cols. (1953) hicieron cuidadosos experimentos en mamíferos. Sus estudios sobre trasplantes formaron la base para la investigación subsiguiente sobre la tolerancia inmunitaria adquirida y son de fundamental importancia para el problema de injerto de tejidos.^{37,38,45}

PERIODO RECIENTE DE LA INMUNOLOGÍA.

Las últimas décadas han visto surgir nuevas ramas de la inmunología:

1. Inmunopatología. Ha hecho importantes contribuciones a nuestro acervo de conocimientos y hasta ha ofrecido algunos enfoques terapéuticos. Los estudios de los padecimientos nos han ayudado mucho a comprender los procesos normales.

2. Inmunogenética. Ha incluido el análisis de las secuencias de los aminoácidos en las inmunoglobulinas, de los antígenos de histocompatibilidad y de los marcadores genéticos sobre las inmunoglobulinas. Esto contribuye a nuestra comprensión de la transmisión de la información genética y de la posición de los lugares genéticos sobre los cromosomas que controlan los antígenos de histocompatibilidad.

3. Inmunología tumoral. Junto con el análisis inmunoquímico de los componentes de diversos tumores de los animales y del hombre, así como las células leucémicas, ya han esclarecido diversas características importantes.

4. Inmunología del trasplante. Surgió a partir de los trabajos sobre la tolerancia adquirida. Se ha obtenido información importante en el humano y en los ratones a partir de los estudios de los antígenos de histocompatibilidad. Más recientemente han surgido asociaciones estimulantes entre ciertos fenotipos de HLA y la susceptibilidad o resistencia a la enfermedad, en particular a la enfermedad inmunitaria.

5. Padecimientos inmunitarios. El estudio de los padecimientos inmunitarios está emergiendo como una disciplina separada, relacionada con la inmunodeficiencia de "amplio espectro" y la "selectiva de antígeno" y con los métodos de inmunoterapia para estos trastornos.^{8,45}

Desde los primeros días del estudio de los fenómenos inmunológicos han persistido 2 postulados fundamentales: 1) Los fenómenos inmunológicos son considerados como "mecanismos defensivos". Este postulado es bastante lógico, debido a que las primeras observaciones fueron de esta clase. 2) En condiciones normales, el organismo no reaccionará contra sus propios componentes; un concepto al cual Ehrlich, como ya se ha mencionado, aplicó el término de "horror autotoxícus". Para explicar el "autorreconocimiento" y la tolerancia a los constituyentes endógenos, se ha sugerido que las células capaces de reaccionar contra los propios constituyentes que deben existir en el organismo en formación, son eliminadas o destruidas como clonas prohibidas. Por otra parte, si aparecen autoanticuerpos, esto sólo puede ser un evento anormal como fue afirmado por Ehrlich y deberá ser la consecuencia de mutaciones somáticas de ciertas células. La idea de que todos los fenómenos inmunológicos son necesariamente un sistema de defensa del organismo, ha sido abandonada por muchos autores, mientras que las mutaciones somáticas y los mecanismos de delección para ciertas células son tomados en consideración todavía. Para varios autores, el "autorreconocimiento" sería por lo menos un suceso parcialmente enzimático y la formación de anticuerpos sería un mecanismo fisiológico general para la eliminación de las sustancias "propias" así como de las "no propias". Este mecanismo actuaría como un sistema defensivo en algunos enfermos, eliminando los invasores que no pudieran ser destruidos completamente por el sistema enzimático existente en el organismo. El futuro mostrará si esta línea de razonamiento explica correctamente este mecanismo inmunológico fundamental.^{8,29,45}

III.- INTRODUCCIÓN.

Una definición contemporánea de inmunidad incluiría "todos los mecanismos de los que está dotado el organismo para reconocer materiales como propios o extraños, y neutralizarlos, eliminarlos o metabolizarlos eventualmente, con lesión de sus propios tejidos".⁶

Las respuestas de inmunidad pueden clasificarse en dos categorías:

1. Los sistemas de defensa responsables de la inmunidad *innata* o *inespecífica* presente en idéntica forma antes y después de entrar en contacto con el elemento extraño al organismo. Esta inmunidad innata incluye las barreras físicas y bioquímicas naturales (piel, mucosas, pH ácido del estómago, flora intestinal normal, etc.), así como un conjunto de células (polimorfonucleares, macrófagos, células citotóxicas naturales) y factores solubles (complemento, lisozima, interferón, proteínas de fase aguda).

2. Los sistemas de los que depende la inmunidad *específica* o *adquirida* que se desarrolla tras el reconocimiento de un antígeno o inmunógeno, y que luego guarda memoria de este encuentro. La inmunidad específica o adquirida depende de las células o factores solubles que tienen capacidad de reconocimiento para todo aquello que es extraño al propio organismo (linfocitos T y B e inmunoglobulinas).^{6,8,21}

Los individuos pueden adquirir inmunidad específica de dos maneras:

Inmunidad activa: Por exposición natural al infectarse o inmunizarse con agentes específicos o sus productos. La duración de este tipo de inmunidad es relativamente larga.

Inmunidad pasiva: Puede resultar de transferencia de suero que contiene anticuerpo o productos obtenidos de células sensibilizadas específicamente de un huésped inmunizado a un individuo no inmune. Como este tipo de inmunidad incluye la transferencia de sustancias preformadas, el comienzo de su acción es inmediato.^{6,38}

La respuesta específica tiene 2 manifestaciones:

Respuesta humoral: Depende de la interacción entre antígeno y el producto de las células plasmáticas (linfocitos B diferenciados), el anticuerpo, que tiene la capacidad de reaccionar con la configuración que fue causa de su producción. Puede incluir otros factores humorales susceptibles de aumentar o amplificar la respuesta sin participación directa de la célula (sistema del complemento, sistema de la calicreína, algunas proteínas de la coagulación).

Respuesta celular: Mediada por los linfocitos T sensibilizados específicamente, o por productos celulares específicos que se forman por interacción de inmunógeno con linfocitos sensibilizados y que se denominan linfocinas. Se ha desarrollado filogénicamente para hacer frente a aquellos microorganismos que por encontrarse en el interior de las células del organismo no son accesibles para los anticuerpos.^{6,8,37}

La aparición del antígeno desencadena toda una serie de fenómenos humorales y celulares dirigidos a la eliminación del mismo, buena parte de los cuales actúan activando mecanismos inflamatorios inespecíficos. La fig. III.1 esquematiza las tres fases en las que puede dividirse a la respuesta inmune: 1) Primera fase, en la que los linfocitos T y B han de reconocer algo como extraño.

2) Segunda fase, en la que los distintos elementos del sistema interactúan, se activan y se regulan para obtener el tipo y la intensidad de respuesta deseada. 3) Tercera fase, efectora, en la que se produce la inactivación o eliminación de aquello que fue reconocido como extraño.

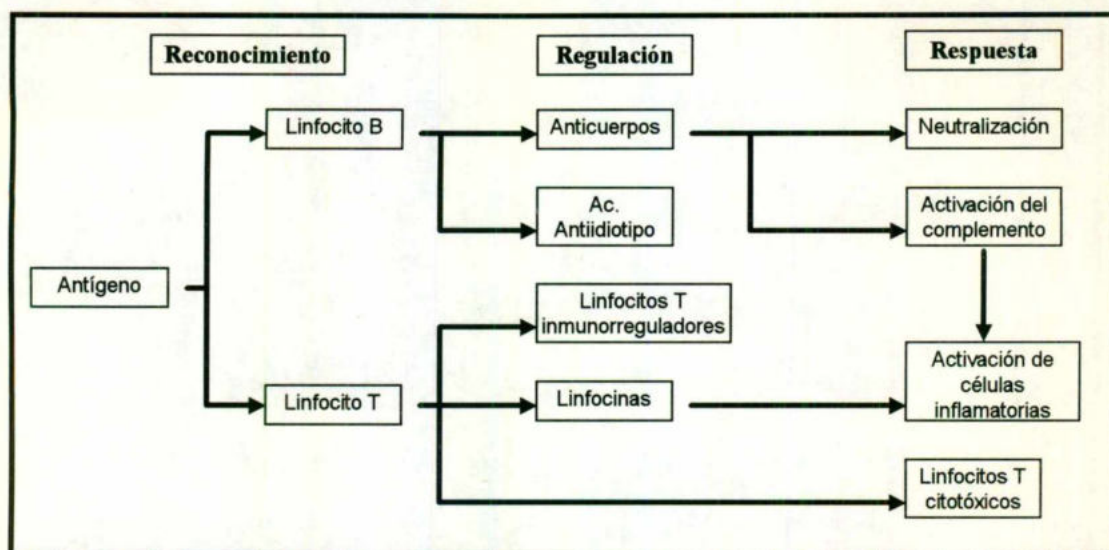


Fig. III.1. Fases de la respuesta inmune.⁸

MECANISMOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNE.

Las células T y las células B difieren no sólo en su función sino también en la manera en la que localizan sustancias reconocidas como extrañas. Las células B pueden reconocer antígenos debido a que portan anticuerpos sobre su superficie. Cada célula T también tiene un receptor único, pero a diferencia de las células B, el linfocito T no puede “ver” al antígeno entero. En vez de ello, los receptores sobre las células T reconocen fragmentos proteicos del antígeno sobre la superficie de las células del organismo.

Las células T tienen contacto muy cercano con las células B, estimulándolas hacia un estado activo y secretando linfocinas que promueven la formación de anticuerpo; del mismo modo que pueden suprimir dicha formación de anticuerpos por elaboración de linfocinas inhibitoras (cuadro III.1). Las células B en su función, procesan el antígeno hacia una forma en la cual las células T puedan responder fácilmente, uniendo los antígenos a la molécula MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) y colocándolos en la superficie celular. De este modo, las células B ayudan a estimular a las células T hacia un estado activo. Tales circuitos de retroalimentación positiva y negativa altamente regulados son un distintivo de la organización del sistema inmune.³⁷

La activación de una subpoblación de linfocitos T, los linfocitos T cooperadores (TH) permite que los otros linfocitos que intervienen en la respuesta tanto humoral como celular, también sean activados y proliferen y se diferencien en células efectoras.⁸ Los mecanismos efectoros más potentes derivados de la unión del anticuerpo con el antígeno dependen de la activación del sistema del

complemento y la intervención de células fagocíticas. La respuesta celular también necesita de la cooperación de linfocitos T, mediante la producción de linfocinas. Así, se facilita la activación de las células efectoras que fundamentalmente son los linfocitos T citotóxicos (Tc), las células NK y los macrófagos.

La mayor parte de la capacidad efectora de ambas respuestas está compuesta por mecanismos inflamatorios inespecíficos atraídos y activados por los anticuerpos y/o los linfocitos T. Esto amplifica de forma muy considerable la capacidad de respuesta y las posibilidades de destrucción del sistema inmune.^{21,38}

Citocinas	Acciones
IL-1 y TNF α	Hiperplasia de la capa bordeante de sinoviocitos. Producción de colagenasa y PGE ₂ . Reclutamiento de células inflamatorias.
GM-CSF	Activación de macrófagos.
IL-6	Expresión de antígenos de clase II del HLA. Inhibición de la acción de metaloproteasas. Síntesis de proteínas de fase aguda. Producción de inmunoglobulinas.
IL-8	Migración de neutrófilos.
TGF β	Inhibición de función de células T.
PDGF	Hiperplasia de la capa bordeante de sinoviocitos.

Cuadro III.1. Principales acciones de las citocinas detectadas en la sinovial reumatoide.²⁶

REGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE.

Los mecanismos de regulación de la respuesta que controlan tanto las respuestas habituales frente a antígenos extraños (manteniéndolas suficientemente intensas, pero sin que se escapen de todo control y puedan destruir también los tejidos propios), como las respuestas frente a autoantígenos (manteniéndolas en niveles mínimos de actividad y lo más uniformes posibles) son fundamentalmente los linfocitos T reguladores y la red idiotípica.^{6,45}

Los linfocitos T tienen o bien una actividad efectora participando en la lisis de otras células (linfocitos T citotóxicos), o bien una función controladora de la respuesta. Es posible que los mismos linfocitos puedan actuar como cooperadores o supresores de la respuesta dependiendo de las características de ésta y de toda otra serie de circunstancias.

La red idiotípica está formada por múltiples interacciones entre anticuerpos, y receptores para antígeno de linfocitos T (TCR) y B (inmunoglobulinas de superficie). Estas interacciones se originan como consecuencia de la doble propiedad de la región variable de estas moléculas: son capaces de

reconocer al antígeno y también pueden provocar una respuesta del sistema inmune contra ellas dando lugar a una respuesta antiidiotípica.^{8,45} Más adelante, ya con el sistema inmune desarrollado, juega un papel fundamentalmente regulador y supresor de la respuesta. Mantiene en un nivel mínimo de actividad a los linfocitos capaces de interactuar con antígenos propios, y en las respuestas frente a antígenos extraños, la expansión de los clones que intervienen en ellas da lugar al desarrollo de una respuesta antiidiotípica que acaba por controlarlas.⁸

TOLERANCIA INMUNOLÓGICA.

Entre todas las operaciones complejas de las defensas inmunes, es totalmente crucial que los linfocitos sean benignos hacia las células del propio organismo, comúnmente referidas como lo "propio", mientras reaccionan agresivamente hacia aquello que es reconocido como extraño, o "no propio".³⁷ El sistema inmune tiene varios mecanismos para impedir que estas células puedan dar origen a una respuesta que dañe al organismo. Uno de ellos, como ya se ha comentado, es la delección o anergia clonal, que ocurre especialmente para los linfocitos T. Así pues, una de las posibles consecuencias de la interacción de los receptores de superficie de un linfocito con un antígeno es la producción de lo que se denomina tolerancia inmunológica que es la capacidad del sistema para aprender a no responder a los antígenos propios.^{8,45}

Pero no todos los linfocitos capaces de interactuar con antígenos propios son eliminados o inactivados. Conservamos, pues, la mayoría de los linfocitos con receptores con capacidad de unión para antígenos propios, fundamentalmente los que tienen menor afinidad. El sistema también tiene que protegerse contra una respuesta de éstos, que podría originar un daño y, por tanto, producir tolerancia para antígenos propios. Esto se logra mediante los mecanismos de regulación de la respuesta. Dichos clones siguen siendo capaces de producir anticuerpos, pero de una forma controlada y en pequeñas cantidades para que no causen daño (los llamados *anticuerpos naturales*, la mayoría de los cuales tienen actividad de autoanticuerpos).⁸

PÉRDIDA DE TOLERANCIA.

Un sistema inmune sano no ataca al propio huésped. Desafortunadamente, el sistema inmune comete errores. Influencias genéticas y ambientales pueden provocar que las reglas inmunológicas usuales se rompan. En estos casos, las células B o las células T, o ambas, pueden responder a antígenos propios, atacando a las células del propio organismo y conducir así a enfermedades severas e incluso la muerte.^{29,37}

PATOLOGÍA RELACIONADA AL SISTEMA INMUNE.

Si bien el sistema inmune es un sistema de defensa que parece relacionado en primera instancia únicamente con las enfermedades infecciosas, el espectro de procesos en los que interviene es mucho más elevado; los defectos funcionales de algunos de sus mecanismos pueden ocasionar:

Inmunodeficiencias: Una deficiencia en la capacidad funcional del sistema inmune produce fundamentalmente un fallo en los mecanismos de defensa del organismo y, por tanto, un aumento en el número, la gravedad y la duración de las infecciones.

Enfermedades por hipersensibilidad: Una respuesta excesiva del sistema contra antígenos extraños produce un daño a los tejidos del huésped desproporcionado con el problema que soluciona, bien porque produzca lesiones graves, bien porque ocurra al tratar de eliminar algún agente inocuo para el organismo.

Enfermedades autoinmunes: En determinadas circunstancias se produce una ruptura de la tolerancia y aparecen cambios cuantitativos y/o cualitativos en la respuesta frente a antígenos propios que pueden desembocar en enfermedad, la cual es consecuencia de la suma de toda una serie de factores que juntos acaban desestabilizando los sofisticados sistemas de regulación de la respuesta.^{6,8}

DESARROLLO DE TRASTORNOS AUTOINMUNES.

Existen circunstancias frecuentes en las cuales requerimientos anormales a un sistema inmunitario de por sí normal, o a una alteración inicial de los órganos linfoides (por hipo o hiperfuncionamiento), pueden tener graves consecuencias clínicas. Uno de los grandes grupos dentro de la clasificación de esas manifestaciones inmunopatológicas es el de las enfermedades por autoinmunidad.²

En una minoría de la población se producen estos trastornos autoinmunitarios, y en ellos, lo principal es la lesión tisular causada por una reacción inmunológica del huésped con sus propios tejidos.

Se puede definir a la *autoinmunidad* como la inmunización de un individuo a sus propios componentes. En forma ideal se aplicaría el término "trastorno autoinmune" a los casos en que puede demostrarse que el proceso autoinmune contribuye a la patogenia de la enfermedad más que a situaciones en las cuales se forman autoanticuerpos inocuos en apariencia con posterioridad al daño tisular. Sin embargo, el papel de la autoinmunidad aún no está bien definida en muchos trastornos, y sólo por conveniencia se refiere a todas las enfermedades íntimamente relacionadas con la formación de autoanticuerpos como "trastornos autoinmunes", excepto cuando puede demostrarse que el fenómeno inmunitario es sólo un hallazgo secundario.^{38,44} Debe establecerse una distinción neta entre respuesta y enfermedad autoinmunitarias. El primer término se refiere a la demostración de un autoanticuerpo dirigido contra, o reactividad de linfocitos sensibilizados para un antígeno "propio"; dicha respuesta se acompaña a veces de enfermedad autoinmunitaria.

El empleo desafortunado del término "enfermedad autoinmune", incluyendo un ataque primario del huésped contra sí mismo, nació antes de conocerse lo que se sabe hoy sobre mecanismos inmunitarios.² Los conocimientos actuales enfatizan que algunas formas de respuestas autoinmunitarias

como el reconocimiento de los antígenos de superficie codificados por MHC y las respuestas antiidiotípicas, a diferencia de las respuestas de "horror autotoxicus" de Ehrlich, son esenciales para la diversificación y el funcionamiento normal del sistema inmunitario intacto.⁴⁵ La autoinmunidad puede considerarse una manifestación terciaria de la respuesta inmunitaria dirigida hacia un antígeno cuya evolución inadecuada produce destrucción de tejidos del huésped. Esta concepción difiere de la ya clásica de un ataque primario del huésped contra sus propios tejidos.⁶

ETIOLOGÍA DE LAS RESPUESTAS AUTOINMUNITARIAS.

Se han propuesto muchas teorías y mecanismos para la generación de las respuestas autoinmunitarias. Revisando las evidencias disponibles, se debe argumentar que esas enfermedades espontáneas tienen una base multifactorial con factores inmunológicos, genéticos, virales, hormonales y otros que intervienen en forma esencial actuando cada uno por su lado o de manera sincronizada con los otros.⁴⁵

A) FACTORES INMUNOLÓGICOS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS.

Liberación de antígenos secuestrados.

Al proponer la teoría clonal de la selección de los anticuerpos que plantea Burnet, y en la que sugiere que se produce una selección de las células recién creadas de tal forma que las clonas que poseen receptores de elevada afinidad para epítopes de antígenos propios y que entran en contacto con esas células en una etapa en la que aún son inmaduras, producen la eliminación o inactivación irreversible del clon,^{8,29} se explica la falta de autoinmunización en sujetos normales por una eliminación de las clonas que reconocen los autoantígenos. Sólo escaparían a esta eliminación las clonas de linfocitos dirigidos contra autoantígenos secuestrados, es decir, no accesibles a linfocitos circulantes, ya sea porque están protegidos por una barrera celular o porque aparecen en forma tardía en el desarrollo.^{2,6} En un principio, se pensó que los antígenos eran secuestrados dentro del órgano, y por falta de contacto con el sistema linforreticular fracasaban en establecer la tolerancia inmunitaria. Cualquier acontecimiento que provocara una liberación del antígeno proveería entonces una oportunidad para la formación de autoanticuerpos. Sin embargo, con respecto al reconocimiento de los linfocitos T, el acceso al autoantígeno no es suficiente; debe existir una adecuada asociación con el MHC de clase II.^{38,45}

Defectos tímicos.

Aunque diversos experimentos sugieren en forma importante que las glándulas tímicas de los ratones autoinmunes no son intrínsecamente anormales ni son necesariamente esenciales para la autoinmunidad, no excluyen la posibilidad de que al ocurrir deficiencias tímicas secundarias o una involución acelerada del timo por medios muy diversos en estos ratones, o en seres humanos, incluyendo los anticuerpos timocitotóxicos, puedan acelerar las manifestaciones autoinmunitarias.⁴⁵

Modificación del autoantígeno.

Si los linfocitos T autorreactivos se transforman en tolerantes y por lo tanto son incapaces de colaborar con los linfocitos B para generar autoanticuerpos, la provisión de nuevos determinantes de

transportador para los cuales no se ha establecido autotolerancia, podría evitar este mecanismo y conducir a la producción de autoanticuerpos.^{2,38} Podría generarse un transportador nuevo por modificación de la molécula, por ejemplo por defectos en la síntesis o por una alteración en la degradación lisosómica que exponga agrupamientos nuevos. También puede lograrse la modificación por combinación con una droga.³⁸

Antígenos que dan lugar a reacción cruzada.

Se conocen numerosos ejemplos en los cuales se encuentran determinantes autoantigénicos potenciales en un antígeno exógeno de reacción cruzada que provee el nuevo transportador que provoca la formación de autoanticuerpos. Ciertos microorganismos portan determinantes que presentan reacción cruzada con los humanos y esto puede ser importante en la producción de autoinmunidad.^{2,38,44}

Mecanismos de evitación de idiotipo.

Las respuestas autoinmunitarias pueden ser consecuencia de defectos en la inmunorregulación que permiten una subproducción o una sobreproducción de anticuerpos antiidiotípicos. Tales deficiencias permitirían una formación no supervisada de autoanticuerpos o una estimulación cíclica de Ac1 (idiotipo) en ausencia del antígeno provocador, respectivamente.

Evitación de mecanismos supresores.

Como se ha establecido, las respuestas inmunitarias son normalmente regulada por interacciones complejas de las células activas cooperadoras y activas supresoras y sus productos solubles. De esto se deriva que la pérdida de una subpoblación dada de células T supresoras específicas para el autoantígeno o la pérdida no específica de esta clase de células podría tener como consecuencia la aparición espontánea de autoanticuerpos.^{38,45}

Expresión inadecuada de moléculas de clase II.

La mayoría de los autoantígenos específicos de órgano por lo general aparecen en la superficie de las células del órgano blanco en el contexto de moléculas del MHC de clase I pero no de clase II. Si los genes clase II fueran desreprimidos de alguna manera y se sintetizaran ahora moléculas clase II, dotarían a las moléculas superficiales de autoantigenicidad potencial.³⁸

Defectos en la producción y respuesta a las citocinas.

Se ha demostrado que la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos se lleva a cabo paso a paso mediante una cascada de señales regulada por factores solubles. Resulta obvio que los defectos en los requerimientos de señales, sobre la producción de factores o las respuestas anormales de las células a estos factores pueden ocasionar enfermedades autoinmunes.

Las linfocinas o interleucinas son una familia de moléculas que transmiten señales de crecimiento y diferenciación entre diversos tipos de leucocitos y por esto, se supone que son efectores de la regulación inmunológica.^{38,45}

B) FACTORES GENÉTICOS.

En las enfermedades autoinmunitarias humanas y en muchas de las inducidas o de las espontáneas en modelos animales, es evidente la función de los factores genéticos para determinar la frecuencia, comienzo y naturaleza del proceso autoinmunitario.^{8,44} Los candidatos primarios de los que se sospecha que determinan la susceptibilidad o la resistencia al desarrollo de la autoinmunidad y por supuesto de otros tipos de padecimientos, son aquellos genes que codifican para la magnitud y la naturaleza de las respuestas inmunitarias a los antígenos. Estos son los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y los genes de las inmunoglobulinas.

Después de revisar un gran número de estudios disponibles, se debe concluir que la mayoría de los padecimientos autoinmunitarios, por lo menos en las poblaciones caucásicas, están asociados, aunque no a un grado muy alto con los alelos DR2, DR3, DR4 y DR5 (cuadro III.2). En general, tipificar las especificidades del MHC, en particular aquéllas codificadas por el locus D/DR del HLA, podría ser relativamente útil para el diagnóstico de los trastornos clínicos autoinmunitarios. Este beneficio permite una mejor definición de los subgrupos homogéneos de pacientes con una enfermedad determinada, un pronóstico más preciso de estas enfermedades y la identificación de individuos con probabilidad de padecer la enfermedad, una indicación de la gravedad esperada y la elaboración de medidas preventivas por asesoramiento genético.^{6,38,45}

TIPO DE ENFERMEDAD	ALELO HLA
Espondilitis anquilosante	B27
Artritis reumatoide	Dw4(DR4)
Enfermedad de Graves	Dw3(DR3)
Tiroiditis de Hashimoto	Dw5(DR5)
Miastenia grave	B8
Esclerosis múltiple	Dw2(DR2)
Lupus eritematoso generalizado	Dw3(DR3)
Enfermedad de Hodgkin	A1,A11,B8,B15
Diabetes juvenil	Dw4(DR4)

Cuadro III.2. HLA y asociaciones patológicas.^{6,45}

C) FACTORES HORMONALES.

Las hormonas sexuales, así como los genes ligados al cromosoma X o al cromosoma Y pueden influir en la expresión de las enfermedades autoinmunitarias. Dentro de la compleja función homeostática que desempeñan las hormonas en la función linfocítica, los efectos de las gónadas sobre la respuesta inmunitaria y sobre la enfermedad autoinmunitaria son particularmente claros. En general, las personas del sexo femenino son mucho más susceptibles a la mayor parte de las enfermedades del tejido conectivo que los hombres.^{8,38,44} Aparentemente, no hay explicación para esta diferencia sexual, pero los estudios experimentales tienden a implicar, por lo menos en parte, a las hormonas sexuales femeninas más que a los genes asociados con el cromosoma X.^{38,45}

D) FACTORES AMBIENTALES.

Factores no microbianos.

Uno de ellos puede ser la dieta; los ácidos grasos poliinsaturados del pescado tienen reputación de ser beneficiosos para pacientes con artritis reumatoide. Los rayos del sol son desencadenantes indiscutidos de las lesiones cutáneas en LES. La exposición a solventes orgánicos puede iniciar la autoinmunidad de la membrana basal que lleva al Síndrome de Goodpasture -según testifica la elevada incidencia de la enfermedad en individuos HLA-DR2 que trabajan con dichos solventes.³⁸

Microorganismos.

Entre los agentes del medio ambiente también existen ejemplos de trastornos autoinmunes posteriores a una infección, por lo general en individuos con predisposición genética. Los diversos agentes infecciosos pueden adquirirse por transmisión horizontal o vertical y pueden promover reacciones autoinmunitarias mediante muchos y variados mecanismos, entre ellos, la activación policlonal de linfocitos, fenómenos de reconocimiento asociativo en los cuales la inserción de antígenos virales en membranas celulares provoca reacciones contra componentes propios preexistentes, por infección directa.^{8,45}


ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

Estas enfermedades pueden considerarse como formando un espectro. En un extremo se encuentran las "*enfermedades específicas de órgano*" con autoanticuerpos específicos de órgano. Un ejemplo es la tiroiditis de Hashimoto: existe una lesión específica en la tiroides que incluye infiltración por células mononucleadas acompañada por la producción de anticuerpos circulantes con especificidad absoluta para ciertos constituyentes tiroideos. La asociación de la presencia de autoanticuerpos específicos de un órgano y de manifestaciones clínicas que se refieren al órgano contra el cual están dirigidos los autoanticuerpos es un acontecimiento frecuente. Sin embargo, por lo general es difícil saber si los autoanticuerpos: 1) son las causas de esas manifestaciones clínicas, 2) se asocian con éstas, o 3) sólo son consecuencias de éstas.^{2,45}

Hacia el centro del espectro se encuentran los trastornos en los cuales las lesiones tienden a localizarse en un único órgano, pero los anticuerpos no son órgano-específicos. Un ejemplo característico sería la cirrosis biliar primaria donde el pequeño conductillo biliar es el principal blanco de la infiltración de células inflamatorias, pero los anticuerpos séricos presentes no son específicos del hígado.

En el extremo opuesto del espectro se encuentran las "*enfermedades no específicas de órgano*" o "*generalizadas*" que pertenecen en general a la clase de trastornos reumatológicos, como por ejemplo el lupus eritematoso sistémico (LES). Los cambios patológicos están diseminados en forma amplia y en general se trata de lesiones del tejido conectivo con necrosis fibrinoide. Se observan en la piel, los glomérulos renales, las articulaciones, las membranas serosas y los vasos sanguíneos. Además, los elementos figurados de la sangre suelen estar afectados. Se encuentra una colección variada de autoanticuerpos, algunos de los cuales reaccionan con el DNA y otros constituyentes nucleares de todas las células del organismo.^{38,44,45}

En el cuadro III.3 se intenta nombrar las principales enfermedades consideradas en asociación con autoinmunidad dentro de este espectro.

ESPECÍFICAS DE ÓRGANO	<p> Tiroiditis de Hashimoto Mixedema primario Tirotoxicosis Anemia perniciosa Gastritis atrófica autoinmune Enfermedad de Addison Menopausia prematura (pocos casos) Infertilidad masculina (pocos casos) Miastenia gravis Diabetes juvenil Síndrome de Goodpasture Pénfigo vulgar Penfigoide Oftalmia simpática Uveítis facogénica Esclerosis múltiple Anemia hemolítica autoinmune Púrpura trombocitopénica idiopática Leucopenia idiopática Cirrosis biliar primaria Hepatitis crónica Colitis ulcerosa Síndrome de Sjögren Artritis reumatoide Esclerodermia Granulomatosis de Wegener Poli/Dermatomiositis Lupus Eritematoso Lupus eritematoso sistémico </p>
	
NO ESPECÍFICAS DE ÓRGANO	

Cuadro III.3. Espectro de enfermedades autoinmunes.³⁸

SUPERPOSICIÓN DE LOS TRASTORNOS AUTOINMUNES.

Existe una tendencia a que aparezca más de un trastorno autoinmune en el mismo individuo, y cuando esto se produce, a menudo la asociación se realiza entre enfermedades de la misma región del espectro de autoinmunidad. Existe una superposición aún mayor en los hallazgos serológicos. Por ejemplo, los anticuerpos tiroideos se han encontrado en hasta el 50% de los pacientes con anemia perniciosa.

En el extremo del espectro sin especificidad de órgano, se asocia en la clínica al LES con artritis reumatoide y varios otros trastornos que son infrecuentes: anemia hemolítica, dermatomiositis, y Síndrome de Sjögren. Una característica general de estos trastornos son los anticuerpos antinucleares, las reacciones de fijación del complemento no específicas de órgano y los factores antiglobulina (reumatoideos).³⁸

MECANISMOS INMUNOPATOLÓGICOS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

Son tres los mecanismos inmunopatológicos principales que actúan para mediar las enfermedades autoinmunitarias, aunque en un trastorno en particular, en ocasiones puede operar más de uno a la vez:

1. El primer mecanismo es la actividad del autoanticuerpo sobre las estructuras de las superficies celulares modificadas o sin modificar. Por lo general, la destrucción de células o tejidos sobreviene a causa de la acción del complemento, pero en ocasiones también es el resultado de una citotoxicidad celular mediada por anticuerpos.

2. Los complejos inmunitarios autoantígeno-autoanticuerpo pueden formarse en los líquidos intercelulares o en la circulación general y finalmente mediar la lesión tisular. Dependiendo del tamaño de estos complejos, pueden circular y depositarse en los tejidos de todo el cuerpo, por lo general en los que poseen extensas membranas filtrantes (riñón, articulación).

3. El proceso patológico puede ser causado por linfocitos T sensibilizados. Estos linfocitos producen lesiones tisulares mediante mecanismos que aún no se comprenden y es probable que en ellos intervenga la liberación de linfocinas destructoras o que sirvan para atraer otros tipos de células a la lesión, las que provocarían la inflamación destructora.^{2,4}

IV. ARTRITIS REUMATOIDE.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, caracterizada por provocar inflamación crónica de las articulaciones diartroidiales y que conlleva destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional. La enfermedad comienza de manera característica en las pequeñas articulaciones de las manos y progresa en forma centripeta y simétrica. En ocasiones, su comportamiento es extraarticular, y afecta a diversos órganos y sistemas. Las manifestaciones extraarticulares incluyen vasculitis, atrofia de la piel y de las masas musculares, nódulos subcutáneos, linfadenopatía, esplenomegalia, y leucopenia; así como manifestaciones cardíacas, pulmonares, gastrointestinales, poliartritis deformante, etc.^{26,31,45}

Las primeras descripciones de la enfermedad se realizan en el siglo XIX, aunque sus autores todavía no la distinguían de otras enfermedades articulares. La primera mención detallada de esta enfermedad la realizaron Nichols y Richardson en 1909, cuando describieron 65 casos de artritis deformante crónica no tuberculosa, a la que denominaron artritis proliferativa. El término "artritis reumatoide" fue aceptado por la entonces denominada American Rheumatism Association (actualmente American College of Rheumatology) en 1942.²⁶

Es una enfermedad muy común y de distribución universal, que presenta una prevalencia de alrededor del 0.3% de la población (afectando aproximadamente al 1% de todos los adultos),³¹ involucra a todos los grupos raciales y étnicos aunque algunas razas presentan incidencias más elevadas. La prevalencia de la AR en México, es similar a lo informado en la literatura mundial, 0.6%. Las mujeres sufren la enfermedad con una frecuencia tres veces superior a los varones. No obstante, en las formas seropositivas y erosivas de la enfermedad, desaparece esta desigualdad. La AR puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, lo hace con mayor frecuencia entre la cuarta y la sexta décadas de la vida.^{26,31} Ocasionalmente, varios miembros de una familia son afectados con AR, y la ocurrencia en gemelos monocigóticos es más grande que la esperada al azar.^{1,31}

Se encuentra también la artritis juvenil que no es una sola enfermedad, sino un grupo de trastornos que causan artritis invalidante en individuos menores de 16 años. Puede estar presente como una enfermedad generalizada (enfermedad de Still) o como una poliartritis seronegativa. La incidencia de la enfermedad tiene sus picos máximos en niños de 2 años y de 9 años de edad, en tanto que en las niñas aparece entre 1 y 3 años de edad. La artritis juvenil es la causa principal de fiebre de origen indeterminado en los niños.⁴⁵

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS.

A pesar de muchos años de investigación intensiva, la etiología de la AR es desconocida. Factores endócrinos, metabólicos y nutricionales así como una multitud de variables geográficas, ocupacionales y psicosociales ya han sido estudiados.^{25,45} Sin embargo, existen datos relevantes relacionados con la inmunopatología de la enfermedad. La investigación se ha centrado en tres puntos: bases genéticas, factores iniciadores y perpetuadores, y factores inmunorreguladores.^{1,26}

FACTORES GENÉTICOS.

La mejor evidencia de la predisposición genética en la AR proviene de estudios de los productos del gen clase II (HLA-DR, DQ, DP) del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. En pacientes con AR seropositiva, el HLA-DR4-positivo es el haplotipo primario de susceptibilidad en la mayoría de los grupos étnicos.^{31,36,45} Se desconoce el mecanismo genético que promueva el desarrollo de AR, pero varios antígenos determinados genéticamente, inclusive el antígeno HLA específico mencionado, pueden impartir susceptibilidad genética a un factor ambiental no identificado, como un virus, que inicie el proceso patológico.⁴⁵

La comprensión respecto al papel de los factores genéticos en AR se ha obtenido a partir de estudios de gemelos monocigóticos. Si la AR fuera una enfermedad determinada únicamente por la genética, la frecuencia en los gemelos monocigóticos debería aproximarse al 100%; sin embargo, las frecuencias reales para la AR en dichos gemelos probablemente se encuentra en un rango de 10 a 30%, mientras que las frecuencias más altas son halladas en los pacientes con enfermedad severa. Estos datos sugieren que los factores genéticos influyen más fuertemente en la severidad de la AR que en la susceptibilidad absoluta de la enfermedad.¹ Así, fue originalmente pensado que el HLA-DR4 aumentaba la susceptibilidad a la AR; sin embargo, como se ha indicado recientemente la asociación entre el HLA-DR4 y la AR es más fuerte para los pacientes con enfermedad severa y progresiva. Lo mismo es cierto para el segundo marcador claramente asociado a la enfermedad, el factor reumatoide (FR).

Los adelantos tecnológicos en biología molecular han sido una parte esencial de los progresos inmunogenéticos en la identificación de los genes específicos de susceptibilidad en AR. La ruta molecular hacia la caracterización de subtipos de DR4 comenzaron en 1983, para 1986, coincidiendo con los avances en biología molecular, los genes correspondientes a estos variantes DR4 fueron clonados y secuenciados.³⁶

Las moléculas de HLA-DR están formadas por dos polipéptidos: una cadena alfa, la cual tiene la misma estructura en personas con tipos diferentes de HLA-DR4, y una cadena beta variable, la cual distingue los tipos individuales del HLA-DR. La especificidad del HLA-DR4, definida serológicamente, es portada por varias cadenas DR-beta-1 cuyas secuencias de aminoácidos difieren ligeramente. Los subtipos Dw4 y Dw14 del HLA-DR4 están asociados con la AR, mientras que el Dw10 y Dw13 no. La mayoría de las secuencias aminoácidas diferentes se encuentran en los restos 65 a 86.¹ Esta porción de la cadena HLA-DR beta-1 es designada como la *tercer región hipervariable*.

La base molecular para la asociación entre el HLA-DR4 y la AR fue definida por la comparación de la tercer región hipervariable de las cadenas DR beta-1 expresadas para los varios subtipos de HLA-DR4. Estos datos condujeron a la identificación de la secuencia aminoácida Glutamina, Lisina o Arginina, Arginina, Alanina y Alanina como la secuencia en cadena DR beta-1 que está asociada con la artritis reumatoide en varias poblaciones diferentes. Esta conclusión ha sido denominada la *Hipótesis del Epítoto Repetido*.^{1,31,36}

Los mecanismos por los que el epítoto repetido incrementa la susceptibilidad a la AR son desconocidos y probablemente complejos. Como un ejemplo, datos recientes han mostrado que los pacientes heterocigotos DR1/Dw4 y Dw4/Dw14 con AR tienen una enfermedad más agresiva que los pacientes heterocigotos quienes carecían del Dw14 o del DR1. Basándose en diversos datos ha surgido la hipótesis de que el epítoto repetido en las moléculas DR4 y DR1 influye en la severidad y las consecuencias en los pacientes con AR por la alteración del desarrollo y especificidad del repertorio de células T. Además este efecto puede ser ejercido por el propio péptido del epítoto repetido más que por la molécula entera del HLA-DR. Esta hipótesis ha sido deducida a partir de los siguientes resultados experimentales: 1) el mismo epítoto repetido en diferentes HLA está asociado con la AR, 2) los péptidos contenidos en dicho epítoto son inmunógenos para células T en ratones y humanos y, 3) el epítoto repetido puede actuar como un péptido que es importante en la selección positiva y negativa de linfocitos T.¹

Se realizaron cuatro estudios clínicos para identificar los genes de susceptibilidad en varias poblaciones caucásicas con AR. Como se resume en la fig. IV.1, la asociación predominante es con el gen Dw4, con más de la mitad de todos los pacientes positivos para este alelo.

Un rasgo notable de la susceptibilidad genética a AR es la prevalencia de dos genotipos susceptibles en un mismo individuo. En otras palabras, los dos haplotipos en un paciente pueden ser Dw4, Dw14; Dw4, Dw4; Dw14, Dw14; y así sucesivamente. Un reporte reciente sugiere que el efecto de la acumulación de estos alelos puede correlacionarse con la severidad de AR; pacientes con artritis erosiva que progresa a enfermedad nodular fueron portadores más probables de dos alelos de susceptibilidad, mientras que aquéllos que tenían manifestaciones extraarticulares, tales como vasculitis o Síndrome de Felty, tuvieron una alta prevalencia del genotipo Dw4/Dw4.^{1,36}

Debido a que los genes Dw4 y Dw14 tienen la más alta prevalencia en pacientes con enfermedad erosiva, severa y de curso progresiva, esto tiene implicaciones importantes para el uso de los genotipos del HLA en la predicción del riesgo de enfermedad. Aunque, más que plantearlo como un problema de "susceptibilidad" contra "severidad", se sugiere que en lugar de ello, los genes Dw4 y Dw14 sean indicadores de la susceptibilidad genética a la enfermedad severa.

El cuadro IV.1 resume los riesgos estimados para cada genotipo en la población blanca general.

HLA-DRB1 Gen de susceptibilidad

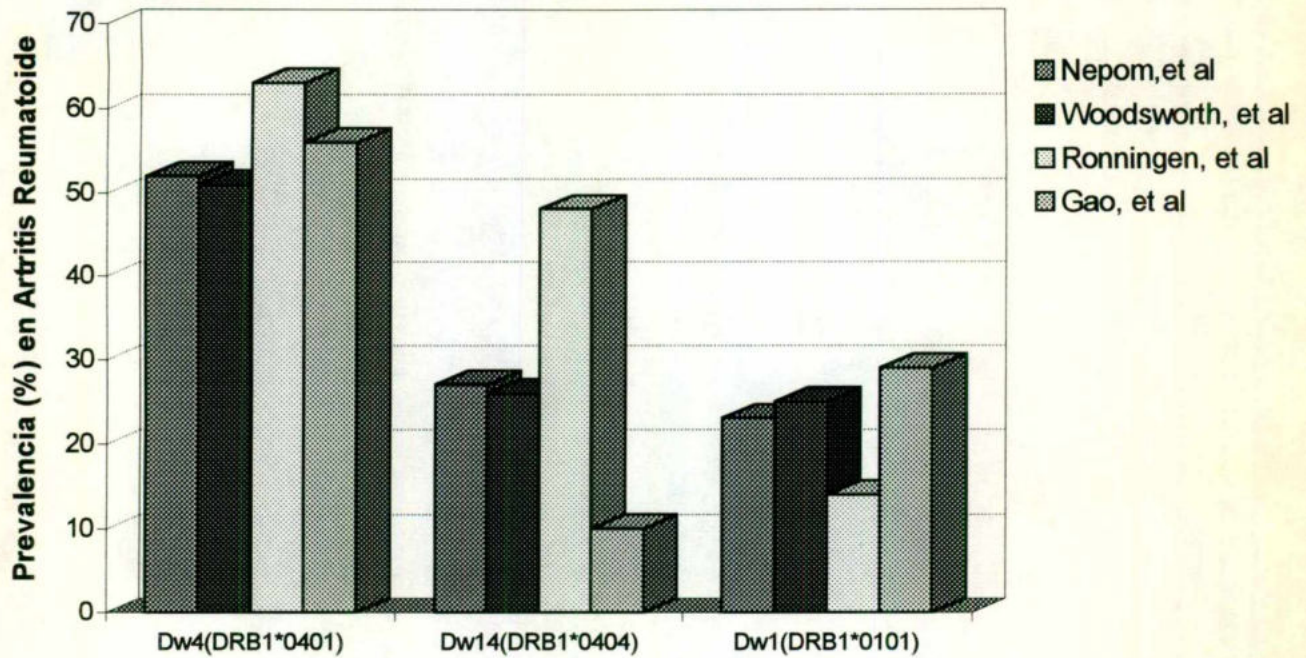


Fig. IV.1. Comparación de frecuencias de antígenos de 3 alelos DRβ1, Dw4, Dw14 y Dw1, en varias poblaciones caucásicas y que están asociados a AR.³⁶

Gen HLA, clase II	AR(+)	Normales (Estimación por 10,000)	Riesgo aproximado
Dw4	50	1800	1 en 35
Dw14	25	500	1 en 20
Dw1	50	2000	1 en 80
Dw4 ó Dw14	65	2300	1 en 35
Dw4, Dw14 ó Dw1	90	4200	1 en 46
Dw4 y Dw14	15	100	1 en 7
Otros	10	5800	1 en 580

Cuadro IV.1. Relación de riesgo para los genes HLA asociados con la AR.³⁶

La especificidad relativamente baja de estos marcadores en la población general señalada por estas proporciones de riesgo indica la necesidad de considerar con precaución el uso de los genotipos para la predicción de la enfermedad en la población general. La mayoría de los individuos quienes portan estos genes no adquirirán la enfermedad clínica, indudablemente reflejando la necesidad de otros factores genéticos, evolucionales o ambientales involucrados en la etiología de los eventos patogénicos clínicamente evidentes.^{1,36}

FACTORES INICIADORES Y PERPETUADORES.

En adición a los estudios en gemelos, evidencia substancial enfatiza el papel de los factores ambientales en la etiología de la artritis reumatoide. Los agentes ambientales que inducen AR tienen una alta prevalencia en la población normal y producen o exacerbaban la enfermedad en sólo una pequeña proporción de los individuos infectados. La exposición a agentes ambientales particulares puede simplemente representar un riesgo adicional pero que no es absolutamente requerido para desarrollar la enfermedad, aunque puede incrementar la probabilidad de una enfermedad severa.^{1,8}

La prevalencia aumentada de AR en épocas modernas puede además ser el resultado de: 1) un promedio de vida prolongado, 2) un nivel aumentado de competencia inmune, y 3) cambios en los patrones de infección.¹

La existencia de un agente infeccioso como factor iniciador de la AR no ha podido ser demostrado.^{26,45} Sin embargo, el hecho de que algunas infecciones (enfermedad de Lyme, infección por parvovirus B19, rubéola) tengan manifestaciones similares a la AR, aunque algunas de ellas no se cronifiquen, y la similitud de la enfermedad con la artritis inducida en ratas por inyección de extractos de *Mycobacterium tuberculosis*, mantiene el interés en la búsqueda de un posible agente(s) infeccioso(s). Existen dos hipótesis a partir de las cuales se está investigando en este campo:

a) La existencia de un agente infeccioso con tropismo sinovial que cause una sinovitis inicial y aporte un antígeno intrasinovial que perpetúe la inflamación.

b) La incorporación de DNA bacteriano o vírico en el genoma de las células sinoviales con la consiguiente expresión de neo-antígenos en la membrana de dichas células.²⁶

BACTERIAS.

Se carece de evidencia que implique a un patógeno bacteriano en la AR, a pesar de más de 50 años de estudio intensivo. Las bacterias fueron buscadas inicialmente debido a la confusión entre AR y la fiebre reumática. El origen estreptocócico de la fiebre reumática es incuestionable, pero no hay evidencia que sugiera que la AR humana es iniciada por este microorganismo. El interés se desvió entonces hacia los organismos difteroides como agentes etiológicos cuando se observó que estos organismos estaban presentes en las membranas y fluidos sinoviales. Los organismos tipos difteroides, tal como el *Corynebacterium*, fueron aislados del sinovio reumatoideo. Desafortunadamente organismos o antígenos similares fueron encontrados en tejidos no reumatoideos en número suficiente como para cuestionar su significancia etiológica en AR.

La fascinación con el micoplasma como una causa de AR es antigua debido a que estos organismos pueden inducir artritis experimental, pero la mayoría de los estudios, usando una variedad de métodos de detección, han fallado para aislar estos organismos. Sin embargo, en infecciones experimentales con micoplasma, los organismos pueden ser aislados a partir de tejidos articulares sólo por corto tiempo después del inicio de la sinovitis inflamatoria; posteriormente, son indetectables, aunque el proceso continúa como una artropatía destructiva crónica.

Los pacientes con AR tienen grandes cantidades de *Clostridium perfringens* en sus heces. La mayoría de los individuos normales tienen solamente números pequeños de estos organismos, y son limitados al colon, mientras que el *C. perfringens* puede encontrarse en el intestino delgado de cerca de dos tercios de los pacientes con AR.^{26,31}

Debido al fracaso para aislar organismos vivos, el énfasis se ha desviado a la demostración de antígenos bacteriales dentro de los tejidos articulares. La idea de que los residuos bacteriales pueden ser fagocitados por macrófagos y por células de la cubierta sinovial, pero no pueden ser degradados, y así persisten como un irritante crónico gana credibilidad a partir de estudios en animales en los cuales la administración sistémica de peptidoglicanos bacteriales es seguida por una sinovitis inflamatoria destructiva y crónica.³¹

Los agentes iniciadores de la artritis adyuvante, son los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. Esta es una enfermedad articular destructiva crónica inducida en ratas genéticamente susceptibles mediante inyecciones del adyuvante de Freund. Uno de estos antígenos muestra similitud antigénica al núcleo de proteoglicano del cartilago y también causa proliferación de linfocitos en el fluido sinovial, algunas veces a una cantidad mayor que la de células T de sangre periférica y siempre mayor que los controles. La asociación del HLA-DR4 y la respuesta a la prueba cutánea al *Mycobacterium tuberculosis* es provocativa, pero parece improbable que la tuberculosis sea responsable de la AR.^{26,31} Se ha sugerido que la respuesta inmune celular a los antígenos de *Mycobacterium* está implicada en la patogenicidad de enfermedades articulares inflamatorias tales como la AR. El objetivo de un estudio realizado en el Departamento de Inmunología del Instituto Politécnico Nacional fue el identificar epítopes de células T en una serie de 20 epítopes que portaban la proteína 19kDa del *M. tuberculosis*. Células mononucleares obtenidas de 6 pacientes con AR fueron analizadas por su proliferación tanto a las fracciones que contenían a dicha proteína como a los péptidos sintéticos. Las células mononucleares de 3 de los pacientes respondieron en una manera dependiente de la dosis a los péptidos 1-20, 60-79, 71-90, 82-101, 90-109 y 121-140, mientras que los otros ocho péptidos: 11-30, 21-40, 41-60, 50-69, 100-119, 112-131, 131-150 y 149-150 no estimularon de modo significativo las respuestas proliferativas en ninguno de los pacientes probados. Estos resultados indicaron, en primera instancia, la presencia de epítopes dominantes en la respuesta inmune celular al antígeno 19kDa *M. tuberculosis* por células T reumatoideas.³²

Un nuevo candidato en la etiología de la AR es la proteína de shock térmico (HSP). Estas proteínas son una familia de moléculas producidas tanto por las células eucariotas como por las procariotas en respuesta a varios estímulos. Las proteínas HSP con 65 kilodalton son los estímulos antigénicos dominantes en muchas infecciones de bacterias y parásitos, incluyendo la infección micobacteriana, y los clones de células T capaces de transferir artritis adyuvante experimental reconocen los aminoácidos 180 a 188 del HSP-65 micobacteriana.^{25,31} Los anticuerpos séricos contra las HSP están presentes en pacientes con muchos tipos de artritis inflamatoria y se ha observado que los linfocitos del

fluido sinovial de pacientes con AR proliferan vigorosamente cuando se ponen a prueba con extractos micobacteriales.

VIRUS.

El posible origen viral de la AR ha sido vigorosamente estudiado. Se han presentado datos como demostración indirecta de la presencia de virus en membranas sinoviales de pacientes con AR. Sin embargo, no se dispone de prueba directa alguna de que intervienen de alguna manera en la patogenia de la AR.^{31,45}

Dada la compleja biología de los virus, es probable que casi cualquier especie pueda producir artritis. Por otro lado, sólo un limitado número de mecanismos pueden explicar una enfermedad sinovial inflamatoria y crónica tal como la AR. Se encuentran muy pocos modelos patogénicos relevantes, así como algunos virus estudiados como posibles responsables de la enfermedad.

En un primer modelo, el secuestro de un agente artrotrópico en el cartílago articular o en otras estructuras articulares podrían conducir a artritis, ya sea directamente o por evocar una respuesta inmune localizada. El patógeno más probable en este modelo es el virus de la rubéola, el cual tiende a localizarse en el cartílago cuando se inyecta sistémicamente. Además, en los humanos, una poliartritis inflamatoria puede seguir tanto a una infección natural de rubéola como a la inmunización con la vacuna de dicho organismo.²⁵ El virus de la rubéola se ha obtenido de linfocitos de sangre periférica y de tejidos sinoviales de varios pacientes con AR. Actualmente, hay varios reportes de la obtención del virus de la rubéola vivo a partir de efusiones sinoviales de adultos y niños con poliartritis y oligoartritis seronegativa, inflamatoria y crónica y quienes no tuvieron historia previa de infección o vacunación de rubéola. Aunque parece claro que el virus de la rubéola puede extraer un amplio espectro de respuestas articulares, la evidencia de que este virus pueda inducir o propagar la AR es todavía insuficiente.

Otro microorganismo que ha sido estudiado es el parvovirus humano de tipo B19 el cual causa una enfermedad exantematosa común en los niños y donde unos pocos de ellos adquieren artritis de corta duración. El parvovirus B19 fue encontrado como el agente más frecuente en los pacientes atendidos con una "sinovitis temprana". Se determinó en estos pacientes, que se encontraban en el inicio de una AR, anticuerpos IgM que reflejaban una reciente infección con el virus tipo B19.^{25,31} Ya se han confirmado reportes de una parvovirus diferente (tipo RA-1) hallado en el cultivo de membrana sinovial de una paciente con AR seronegativa clásica.

Los complejos inmunes acompañan a la mayoría, sino es que a todas, las infecciones virales en las cuales ocurre tanto una replicación viral como una respuesta continua del huésped. La sinovitis aguda frecuentemente resulta de la circulación de complejos inmunes, y ocasionalmente resulta en una artritis crónica. La infección por Hepatitis B está complicada por artritis en 10 a 30% de los casos. Esta forma de artritis es similar a la AR en que tanto pequeñas articulaciones de las manos como las más grandes articulaciones pueden ser afectadas y que las mujeres tienen síntomas más frecuentemente que los hombres. El antígeno de superficie de Hepatitis B (HB) ha sido demostrado en el sinovio mediante inmunofluorescencia, pero el virus no ha podido ser obtenido en cultivo de tejido. Durante la etapa prodrómica, la presencia del antígeno de la hepatitis, la hipocomplementemia, y los crioprecipitados que contienen antígeno HB, inmunoglobulinas anti-HB y componentes del complemento, sugieren que la artritis resulta de la deposición intraarticular de complejos inmunes.³⁶ Algunas veces, la artritis por

Hepatitis B está complicada por sinovitis persistente, pero sólo una vez ha sido documentado el subsecuente desarrollo de AR clásica. Dada la relativa frecuencia de ambas enfermedades, esta asociación probablemente ocurre por casualidad.

Como en otras enfermedades virales, el factor reumatoide está presente frecuentemente en la infección de Hepatitis B.³¹

Una tercera vía posible en la cual un virus pudiera causar AR es la alteración viral del sistema inmune de modo que autoanticuerpos potencialmente dañinos, como el factor reumatoide, son producidos. El prototipo aquí es el virus de Epstein-Barr (VEB), el cual es un organismo linfotrópico.^{1,31,45} Los linfocitos B tienen receptores membranales para el virus, y así, este virus puede tanto infectar como activar a los linfocitos B para proliferar indefinidamente y secretar anticuerpos; de ese modo el VEB es considerado como un activador policlonal de células B. Una consecuencia de la infección por VEB es la producción de autoanticuerpos.

En varios casos reportados con artritis VEB, los hallazgos radiológicos han sido limitados a tejido blando inflamado. El grado de sedimentación de estos pacientes fue moderadamente elevado, pero los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide fueron consistentemente ausentes y casi sin excepción, las dolencias articulares se resolvieron en aproximadamente 30 días.

Otras razones para el interés en el virus EB son:

1) Cuando fueron comparados con individuos normales, los pacientes con AR tuvieron mayores cantidades de un anticuerpo inusual relacionado al VEB, que es, una precipitina en la AR o los anticuerpos anti-RANA hallados en suero.

2) Estos pacientes pueden también tener títulos más altos de anticuerpos contra antígenos más convencionales relacionados al VEB, aunque estudios epidemiológicos muestran que cerca del 20% de pacientes con AR nunca han estado expuestos al virus, y un aumento similar en los títulos de anticuerpos contra VEB son hallados en pacientes con otras enfermedades inflamatorias y crónicas del tejido conectivo.

3) Los pacientes con AR parecen tener un defecto en su capacidad para regular las infecciones por VEB. Los linfocitos B infectados *in vitro* con VEB se transforman a colonias linfoblastoides. Las células B en AR desarrollan colonias más rápido de lo normal y producen más inmunoglobulinas y factor reumatoide.^{31,45}

La secuencia del epítipo repetido en la tercer región hipervariable y que es común a los haplotipos de susceptibilidad de AR se encuentra también en la glicoproteína gp 110 del virus EB y en el dna J, una proteína HS de 40 kd de la *E. coli*.^{1,25,31}

La infección por VEB, serológicamente definida, no está presente necesariamente en el inicio o durante el curso de la enfermedad en todos los pacientes con AR. La artritis por VEB existe, pero es rara y no es idéntica a la AR. Los linfocitos de los pacientes con AR tienen un defecto en su habilidad para regular una infección *in vitro* de VEB de células B y este defecto puede explicar la diferencia reportada en la expresión de anticuerpos contra varios antígenos de VEB en individuos con AR. La relevancia del defecto inmunorregulatorio de dichos pacientes no está probada, pero el defecto puede tener un papel en la propagación del proceso de la enfermedad.³¹

Junto a las teorías mencionadas, se sabe con certeza que la autoinmunidad juega un papel importante en la perpetuación de la enfermedad. En primer lugar, el colágeno tipo II presente en el cartilago tiene comportamiento antigénico por estar en un tejido avascular.³⁶ En animales de laboratorio se ha podido inducir artritis mediante la inyección de este tipo de colágeno, y en enfermos con AR se

han detectado anticuerpos anticolágeno cuyos niveles se correlacionan con la severidad de la AR. En segundo lugar, el factor reumatoide podría actuar como factor perpetuador, por lo que su presencia en suero se relaciona con formas más severas de AR.^{6,26,45}

FACTORES INMUNORREGULADORES.

Debemos recordar que los factores inmunológicos internos pueden ser tan importantes como los factores ambientales o genéticos en la etiología de la AR. Las bajas frecuencias de concordancia para la AR (y otras enfermedades autoinmunes) en gemelos monocigóticos pueden ser atribuidas a esa única propiedad del sistema inmune de ser diferente aún en personas genéticamente idénticas y que hallan crecido bajo el mismo medio ambiente.¹

La alteración de los mecanismos inmunorreguladores en la AR, permite la persistencia y cronicidad de la inflamación a nivel articular. Así, la sinovial reumatoide puede llegar a multiplicar su peso por cien, constituyendo un tejido con comportamiento pseudoneoplásico, denominado pannus,^{25,26,52} que conduce a la destrucción del cartílago, ligamentos y hueso subcondral. El resultado de la alteración de dichos mecanismos inmunorreguladores se describe más adelante al igual que la patología que lo acompaña.

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS.

Los estudios histológicos de la membrana sinovial de AR muestran un tejido hipertrófico que presenta una importante neovascularización, infiltrado inflamatorio mononuclear compuesto por macrófagos rodeados de agregados de linfocitos e hiperplasia de la capa bordeante de sinoviocitos.^{26,38}

INICIO DE LA SINOVITIS.

Los eventos más tempranos en AR son difíciles de documentar, pero evidencia disponible sugiere que el daño microvascular y la proliferación moderada de células sinoviales son las primeras lesiones. Los pequeños vasos sanguíneos son anormales; se encuentran destruidos por las células de respuesta inflamatoria y por trombos organizados. Existe fagocitosis por parte de los sinoviocitos proliferantes y las células mononucleares. Desafortunadamente, ninguno de estos hallazgos son únicos en la AR y todos ellos se encuentran en otras condiciones de inflamación aguda de las articulaciones. Los cambios microvasculares, sin embargo, sugieren que el factor etiológico es transportado hasta las articulaciones por medio de la circulación.^{25,31}

La sinovitis reumatoide está caracterizada por dos fases:

Fase exudativa: Que involucra la microcirculación y las células de la cubierta sinovial que permiten una afluencia de proteínas plasmáticas y elementos celulares hacia la articulación.

Fase inflamatoria crónica: Que ocurre en el subsinovia y está caracterizada por infiltración de células mononucleares.

En una enfermedad bien establecida, ambas fases están presentes y probablemente interrelacionadas.

RESPUESTA INFLAMATORIA.

Existen muchas descripciones de los rasgos histopatológicos de la AR establecida y de los eventos inmunológicos que perpetúan la reacción inflamatoria sinovial primaria. Los cambios articulares en la AR se producen en esencia por crecimiento maligno de las células sinoviales formando un *pannus* invasivo que recubre y destruye al cartilago y al hueso.^{25,38,52} El *pannus* es uno de los mayores elementos destructivos en la enfermedad. Sin embargo, una definición de que es lo que lo constituye no ha sido decidida de forma unánime. Algunos igualan al *pannus* con el sinovio crónicamente inflamado, mientras que otros lo consideran un tejido conectivo vascular especializado cercano a la interfase sinovio-hueso.³¹

Poco se sabe acerca de cómo es que el *pannus* aparece o de su localización inicial, pero en la enfermedad establecida, es usualmente observado como una extensión de los sinoviocitos desde la cubierta articular expandiéndose bajo la influencia de un proceso mediado inmunológicamente. En los paradigmas tradicionales de la AR, la inflamación dirigida por células T provoca el *pannus*, y de aquí, la destrucción articular.

Se han identificado dos tipos principales de células de esta cubierta articular: Sinoviocitos tipo A, que se cree derivan de la línea monocítica. Sinoviocitos tipo B, las cuales parecen ser células mesenquimales especializadas de origen fibroblástico.⁵²

En la articulación inflamada, la cubierta celular aumenta sus capas de 5 a 10 células, primariamente por la acumulación de sinoviocitos tipo A.^{31,52} Bajo la influencia de citocinas y factores de crecimiento producidos localmente, los fibroblastos cambian a células invasivas, agresivas y en constante proliferación, expresan oncogenes, secretan metaloproteinasas y exhiben otros rasgos de un fenotipo "transformado". Este tejido tumoral se escapa de los límites normales y, los sinoviocitos activados, los vasos sanguíneos y las células mononucleares se convierten en el *pannus* que erosiona el cartilago adyacente y el hueso.²⁵ Las células del *pannus*, designadas pannocitos (PC), tienen varios atributos en común con las células mesenquimales primitivas responsables del inicio del daño en el cartilago en la AR. Algunas de las características de esta línea celular original se describen en el cuadro IV.2.

Las concentraciones séricas de moléculas específicas de cartilago y hueso que reflejan la destrucción de tejido han sido medidas en grupos bien definidos con AR temprana para observar si la diferencia en sus niveles séricos son pronóstico del grado de destrucción articular. Comparados a una población normal, se encontraron concentraciones aumentadas de una proteína matriz oligomérica de cartilago (COMP) en pacientes que desarrollaron destrucción articular rápida de cadera, mientras que los niveles de un marcador de síntesis de cartilago, el condroitín sulfato epítipe 846, se observó

aumentado sólo en los pacientes con destrucción articular lenta. De este modo, los niveles séricos aumentados de COMP pueden indicar un pronóstico desfavorable para la destrucción articular rápida, mientras que el epítipo 846 elevado indicaría un pronóstico más favorable.²⁸

	Sinoviocitos	PC	Condrocitos
VCAM-1	Bajo (<25%)	Alto(>80%)	Bajo(40%),Alto(60%)
Tipo de colágeno	I	?	II
Fibronectina ED-A	Alto	?	Bajo
Factor de crecimiento primario	PDGF	PDGF	TGFβ
Colagenasa	+	+	+
Gelatinasa (92 kd)	+	+	?
TIMP	+	+	+
Producción de ON	0	0	+

Cuadro IV.2. Comparación de característica *in vitro* de células que probablemente están involucradas en la destrucción del cartílago.⁵²

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; TIMP: inhibidor tisular de metaloproteinasas; ON: óxido nítrico; VCAM-1: molécula de adhesión celular; TGFβ: factor de crecimiento transformador.

La membrana sinovial que rodea y mantiene el espacio articular se transforma en intensamente celular como consecuencia de una considerable hiperreactividad inmunitaria; algunos autores piensan que este fenómeno está mediado por monocitos-macrófagos y células fibroblásticas, más que por linfocitos.²⁶ No obstante, hay datos que apoyan la importancia del linfocito en esta enfermedad:

- a) Ciertas artritis experimentales se pueden inducir mediante linfocitos T.
- b) Algunas terapias biológicas dirigidas contra los linfocitos T mejoran la enfermedad.^{25,31}

Aunque las células plasmáticas y las células B parecen ausentes, el sinovio reumatoide contiene grandes cantidades de inmunoglobulinas, un hallazgo que sugiere la presencia de un número grande de estas células. Las células plasmáticas localizadas en el subsinovio muestran a la IgG como la clase predominante de inmunoglobulinas citoplásmicas.³¹

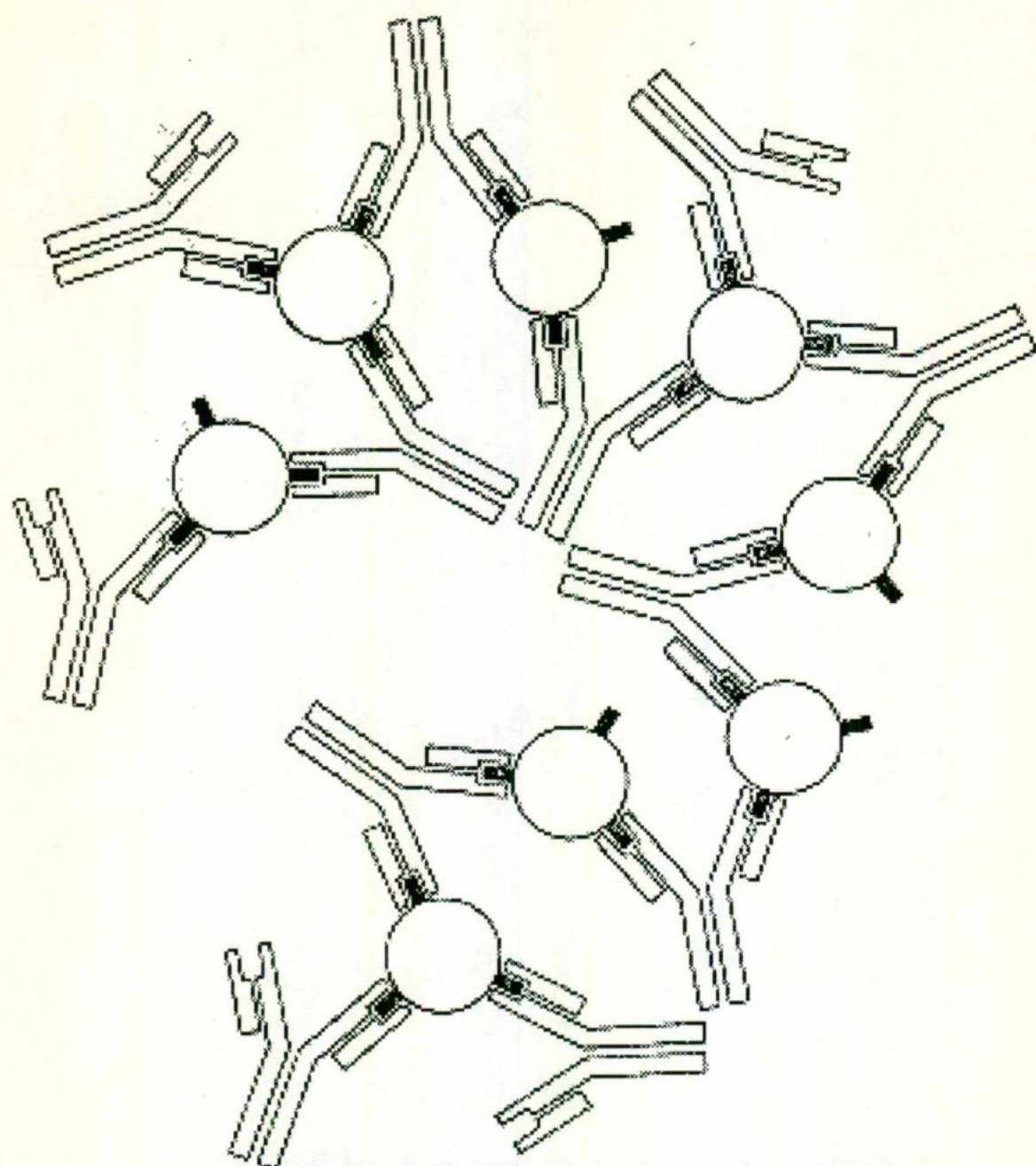
Los linfocitos T podrían estimular a los linfocitos B articulares para que expresen los péptidos de la proteína HS que han reaccionado con autoantígenos portadores de epítopes repetidos; en particular, en el contexto de la AR, éstas podrían ser las regiones Fc múltiples de IgG dentro de un complejo inmune soluble. Esto llevaría a la síntesis de autoanticuerpos contra la región Fc de la IgG conocida como antiglobulina o **factor reumatoide (FC)**.^{31,38}

Los agregados de IgG pueden detectarse en los tejidos sinoviales y en el líquido articular donde dan origen a típicas reacciones inflamatorias agudas con exudados líquidos. Están compuestos casi totalmente por inmunoglobulinas y complemento mientras que una proporción importante de la IgG se encuentra como antiglobulina autoasociada.^{38,45}

Todas estas condiciones observadas en el sinovio son ideales para la generación de citocinas que mantienen el estado hiperreactivo de la zona. En el margen de este tejido de granulación en crecimiento puede observarse degradación, casi con certeza producto de la liberación de enzimas, de intermediarios de oxígeno reactivo y en especial de interleucina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Los macrófagos activados también secretan activadores de plasminógeno, y la plasmina formada, activa una colagenasa latente producida por las células sinoviales. Puede producirse sensibilización al colágeno parcialmente degradado^{25,26,38} y esto puede conducir de manera secundaria a la amplificación de la lesión. Los productos secretados por el macrófago estimulado son capaces de activar a los condrocitos y así exacerbar la degradación del cartílago y a los osteoclastos para aumentar la resorción ósea que es una complicación adicional de la enfermedad severa.

Se han identificado en las efusiones de pacientes con AR, componentes del complemento y fragmentos biológicamente activos de esta secuencia, así como anafilotoxinas y factores quimiotácticos. La cascada del complemento es activada muchas veces por los complejos inmunes localizados en tejido sinovial, fluido y cartílago (fig. IV.2a, b). Algunos componentes del complemento, tal como el C3a y C5a aumenta la permeabilidad vascular y permiten así el paso de proteínas séricas y células de la sangre hacia el sitio donde residen los complejos.^{25,31}

Aunque los factores iniciales en la AR permanecen sin definir, hay especial atención en los mecanismos celulares y moleculares que se sabe conducen a la inflamación articular crónica y a la destrucción local de tejido (fig. IV.3 y IV.4) Se estudia como eje central a la interacción entre macrófagos y linfocitos T. Como se mencionó anteriormente, es posible que un defecto esencial en la AR es una falla en uno o más de los sistemas inmunorreguladores normales.^{26,31}



Complejos grandes que se precipitan

Fig. IV.2a

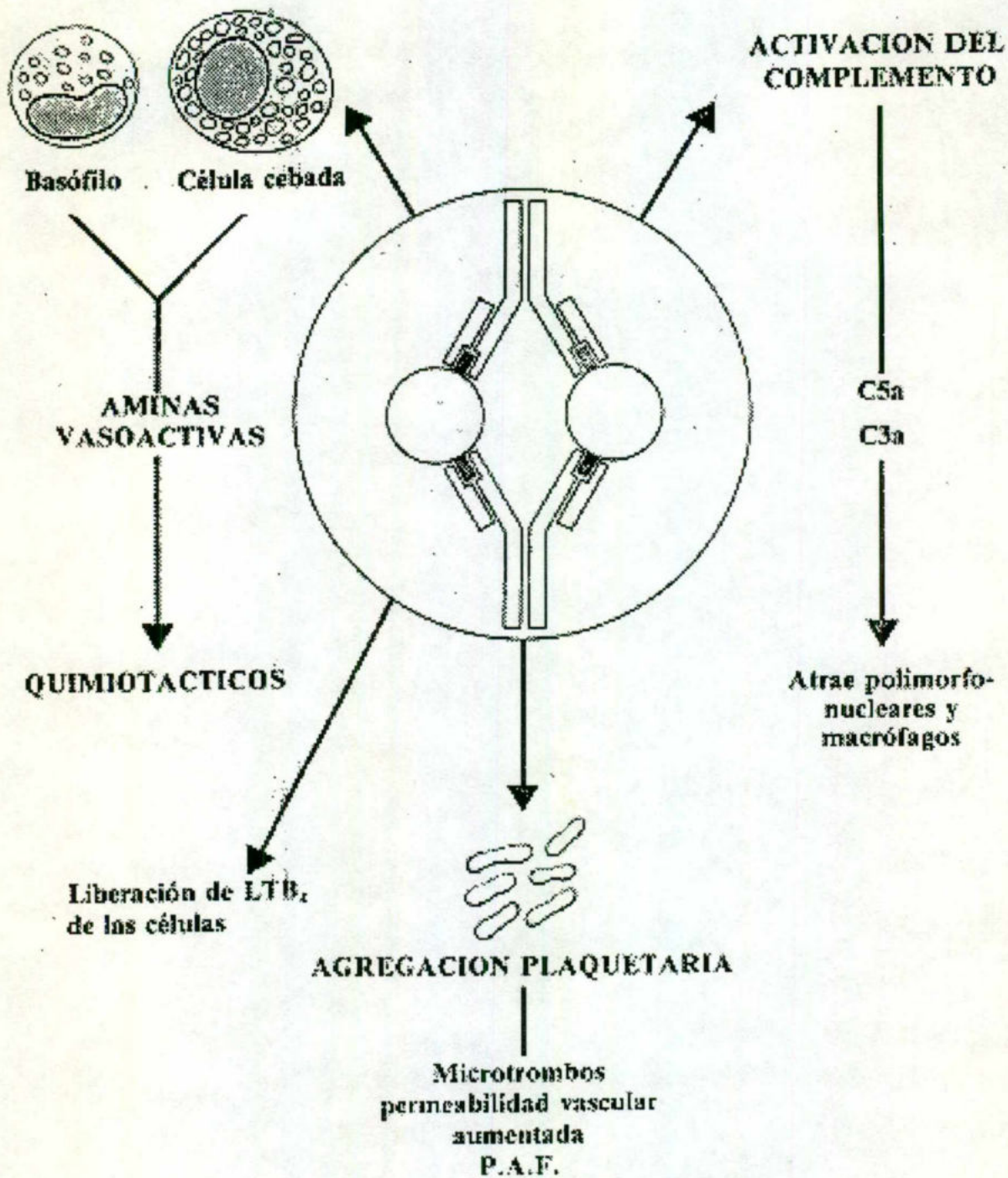


Fig. IV.2b

Fig. IV.2a, b. Formación de complejos inmunes y factor reumatoide.³⁵

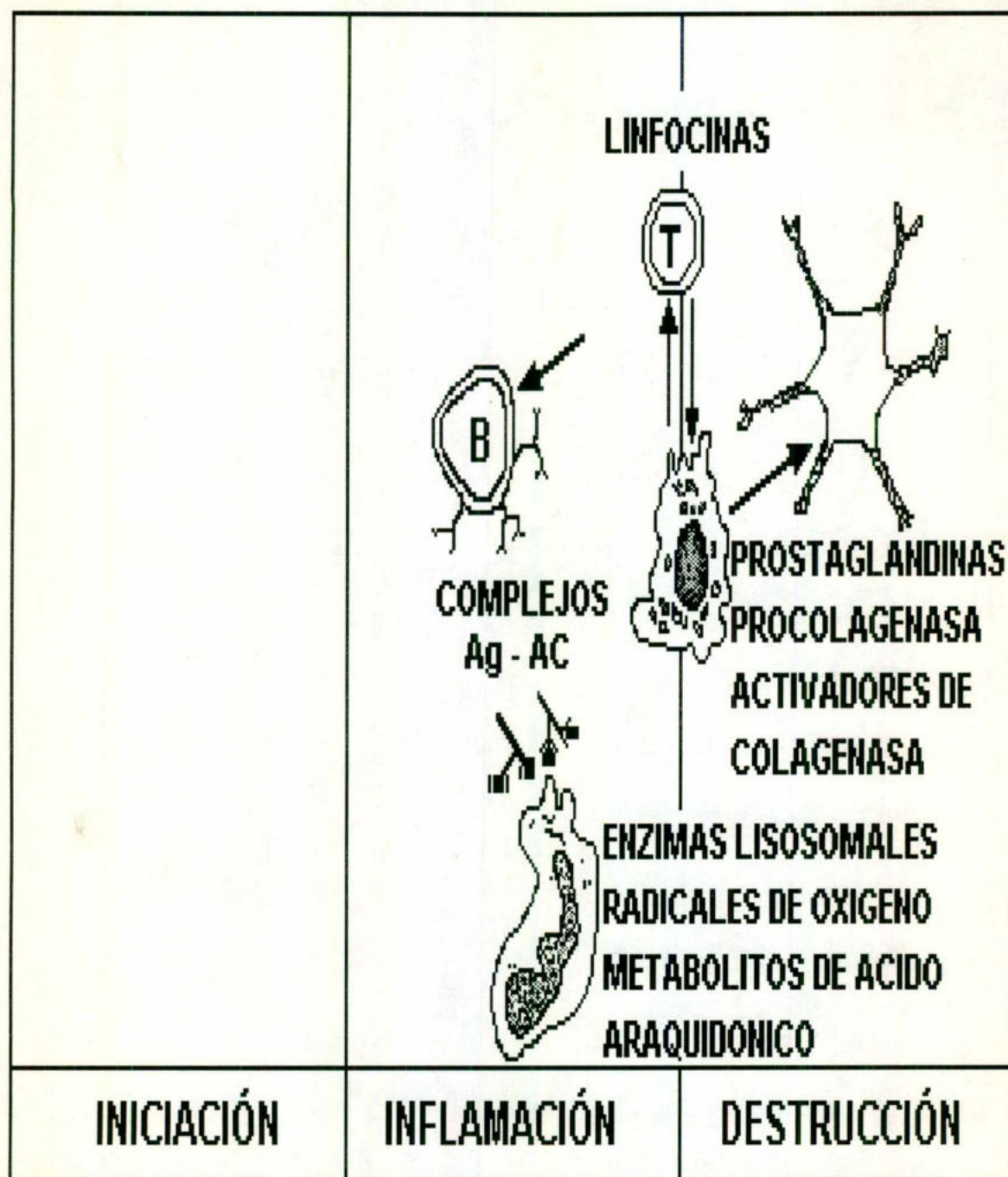


Fig. IV.3. Representación esquemática de la etiología y de las interacciones celulares responsables de la inflamación y destrucción articular en la AR.³¹

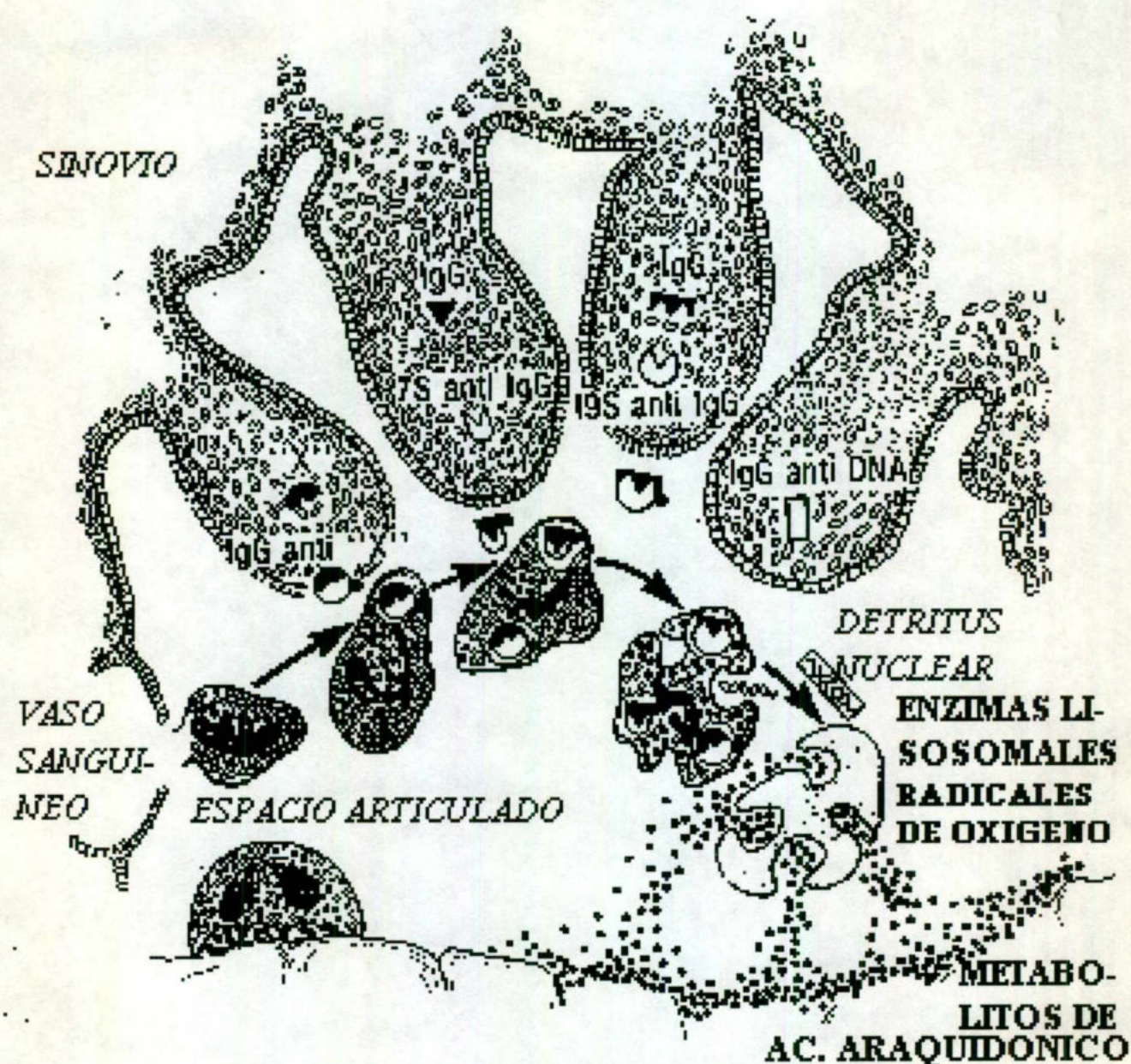


Fig. IV.4. Ilustración esquemática de la interacción entre complejos inmunes en las estructuras involucradas en la AR.³¹

CUADRO CLÍNICO.

En un 55 a 70% de los pacientes, la enfermedad comienza de forma insidiosa. Inicialmente presentan una sintomatología vaga, con astenia, fatiga, debilidad y/o dolores musculoesqueléticos generalizados. Posteriormente se producen las manifestaciones articulares, que suelen afectar de forma simétrica a las metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) y carpos, respetando las articulaciones interfalángicas distales (IFD). Las grandes articulaciones, cuando se afectan, suelen hacerlo más tardíamente.^{26,51}

Alrededor de un 10% de los pacientes presentan una forma de comienzo agudo de la enfermedad. En esta forma de inicio, la afección no suele ser simétrica y aparecen intensos dolores musculares, acompañados de afección del estado general, con pérdida de peso, astenia y febrícula.

Existen formas de comienzo de la enfermedad intermedias entre las dos anteriores, en las que los síntomas aparecen en el curso de días o escasas semanas. Por último, existen formas atípicas:

1. **La enfermedad de Still del adulto:** Aparece entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, con una clínica similar a la de los niños, con fiebre de ritmo diario (más de 39°C), rash evanescente asalmonado en relación con los picos febriles, artritis, adenopatías y, con menor frecuencia, hepatomegalia y/o esplenomegalia y poliserositis. En un 20a 30% evoluciona de forma crónica con afección articular progresiva e incapacitante.

2. **Las formas de comienzo tardío:** (A partir de los 60 años) se caracterizan por una clínica que se asemeja a la polimialgia reumática, con dolor y rigidez en cintura escapular, en ocasiones edemas difusos en manos y, en general, un curso benigno que responde bien al tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas, con lo que se consiguen remisiones completas y mantenidas.

3. **El reumatismo palindrómico:** Se caracteriza por la presencia de artritis aguda intensa, similar a la que aparece en la gota, habitualmente de una sola articulación, con períodos intercrisis asintomáticos y que en un 30 a un 50% acaban desarrollando una AR típica.²⁶

El curso de la enfermedad generalmente se caracteriza por la presencia de reagudizaciones o "brotes", y de remisiones cuyo patrón evolutivo varía de unos enfermos a otros.^{26,31} Se pueden distinguir tres patrones, que probablemente no sean estancos:

a) **Intermitente (70%):** Que se caracteriza por la presencia de remisiones parciales o completas durante las cuales el paciente precisa escaso tratamiento.

b) **Remisión clínica prolongada (20%):** Que con frecuencia son formas de comienzo agudo y en ocasiones constan de un solo brote de escasa duración.

c) **Progresivo (10%):** Es el patrón evolutivo que denota mayor agresividad.^{12,26}

MANIFESTACIONES ARTICULARES.

Una de las primeras manifestaciones es la rigidez matutina de las articulaciones afectadas.^{26,51} Esta rigidez matutina, que por lo general mejora en el transcurso del día, es consecuencia del acúmulo nocturno, o tras reposo prolongado, de exudado en las articulaciones inflamadas. Dado que la rigidez

matutina se relaciona estrechamente con el grado de inflamación articular, su duración constituye un buen indicador del grado de actividad de la enfermedad. Posteriormente, las articulaciones se muestran dolorosas, tumefactas, calientes y eritematosas. Además, se desarrollan atrofas en grupos musculares próximos a las articulaciones afectadas lo que provoca una debilidad más intensa que la resultante del mero dolor articular. El dolor articular conduce a espasmo muscular, limitación del movimiento y, en enfermos avanzados, a contracciones musculares y anquilosis con deformidad permanente de las articulaciones.^{26,45} La afectación simétrica es generalmente constante. En el cuadro IV.3 se especifican los porcentajes de incidencia en las articulaciones más frecuentemente afectadas, aunque toda articulación diartroïdal se puede ver involucrada.

Es común la inflamación periarticular con tendonitis y tenosinovitis, dando por resultado el debilitamiento de los tendones, ligamentos y estructuras de sostén. En la fig. IV.5 se observan las articulaciones más frecuentemente implicadas en la AR.

	AR de inicio	AR tardía
Hombros	30%	47%
Codos	14%	21%
Muñecas	48%	82%
MCF	52%	87%
IFP	45%	63%
Caderas	18%	53%
Rodillas	24%	56%
MTF	43%	48%

Cuadro IV.3. Articulaciones más frecuentemente afectadas en la AR.²⁶

MTF: metatarsofalángicas; MCF: metacarpofalángicas; IFP: interfalángicas proximales.

Articulaciones de la mano y el carpo.

Se deben considerar como una unidad funcional, afectada de forma casi invariable en la AR. En la muñeca se pueden afectar todas las articulaciones: a) radiocubital inferior; b) radiocarpiana; c) intercarpiana y d) carpometacarpiana. Todo ello provoca un aspecto tumefacto. Posteriormente, la hipertrofia sinovial se hace muy evidente en todo el dorso de la muñeca. Más adelante, como consecuencia de la inflamación articular crónica, por la debilidad y atrofia de músculos intrínsecos y extrínsecos de la mano, y por roturas tendinosas, se producen las deformidades típicas de la AR. Otro hallazgo frecuente es la presencia de nódulos reumatoides en los tendones de la mano, preferentemente en los flexores de los dedos y abductores del pulgar.

Codos.

Se afectan con frecuencia, aunque casi nunca lo hacen en fases iniciales de la enfermedad. En estados muy avanzados producen gran incapacidad. La manifestación más precoz y frecuente es la dificultad para extender completamente la articulación y la disminución del rango de movilidad en la pronosupinación.

Hombros.

La masa muscular del deltoides oculta a menudo signos inflamatorios directos. Se produce debilidad muscular y pueden existir roturas tendinosas.

Caderas.

En aproximadamente el 50% de los pacientes las caderas se encuentran involucradas. La presencia de sinovitis crónica en estas articulaciones conduce ocasionalmente al colapso y reabsorción de la cabeza femoral, y a nivel del acetábulo termina produciendo protusión en la pelvis.²⁶

Rodillas.

Son, de las grandes articulaciones, las que más frecuentemente se afectan. Por su accesibilidad, la presencia de signos inflamatorios se detecta con rapidez. La primera secuela que aparece es la dificultad para extensión total de la rodilla, que en un principio es reversible y se debe a debilitamiento del cuádriceps, pero puede tornarse irreversible si persiste. Por otra parte, la presencia de líquido sinovial provoca aumento de la presión intraarticular en el hueco poplíteo, favoreciendo la evaginación de la membrana sinovial a través de la cápsula articular (quiste de Baker), que ocasionalmente se rompe, simulando tromboflebitis.

Pie.

La afección del pie en la AR es muy similar a la que ocurre en la mano, y casi tan frecuente como la de ésta. Las deformidades provocan la desestructuración de las bóvedas plantares, con apoyo inadecuado durante la deambulación. Los tobillos están generalmente comprometidos en las formas progresivas y evolucionadas. La secuela más importante es el pie plano valgo cuando se lesionan los ligamentos colaterales.

Columna.

A nivel axial, sólo se afecta con frecuencia la columna cervical, donde da lugar a la desestructuración entre los cuerpos vertebrales y disco. La complicación más frecuente es la subluxación atloaxoidea, cuyo primer síntoma es la presencia de dolor cervical que se irradia hacia la región occipital.

Otras articulaciones.

Con menor frecuencia se afectan las siguientes articulaciones:

a) Temporomandibular: Puede manifestarse como dolor o incapacidad para la masticación, y en ocasiones como un intenso dolor que imposibilita el cierre de la boca.

b) Crioaritenoides: Su afección puede producir ronquera, o en casos más graves una inmovilización de las cuerdas vocales en posición medial que da lugar a estridor inspiratorio.

c) Huesillos del oído medio, esternoclavicular y manubrioesternal.^{26,45}

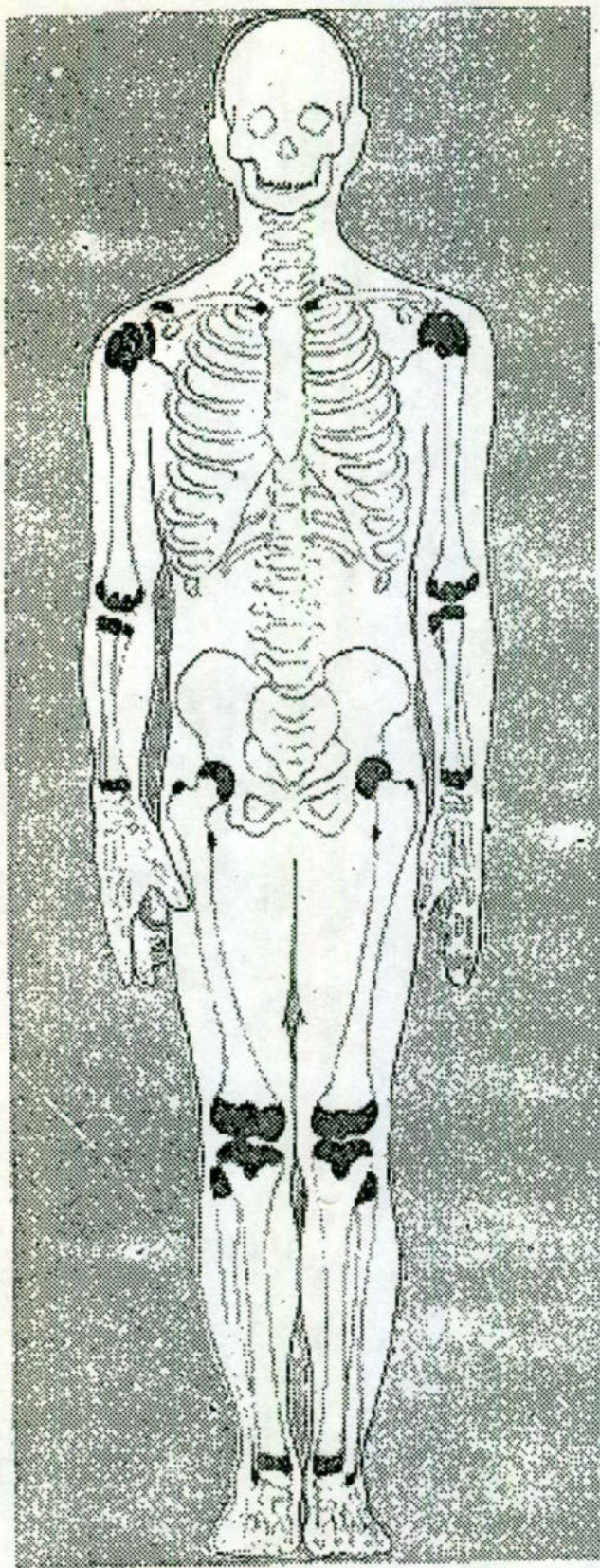


Fig. IV.5. Las zonas oscuras representan las articulaciones implicadas en la AR.⁴⁵

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES.

Nódulos reumatoides.

Aparecen en el 20 a 30% de los pacientes (en particular aquellos con enfermedad grave). Histológicamente se caracterizan por una zona central de necrosis, rodeada de histiocitos en empalizada, células epitelioides y también infiltrado inflamatorio crónico.^{26,31}

Cuando su localización es subcutánea, aparecen en zonas de apoyo, y el codo es el lugar más típico de aparición. Si son pequeños, se presentan firmemente fijados al periostio, y cuando crecen adquieren mayor movilidad. Pueden ser únicos o múltiples, y su tamaño oscila entre unos pocos milímetros y dos o más centímetros de diámetro. Habitualmente son indoloros. En ocasiones aparecen en múltiples localizaciones, sobre apófisis espinosas, hélix y antehélix del pabellón auricular, cuero cabelludo, talón y sacro, en pacientes con afección severa y larga evolución.⁴⁵ La localización en tendones es también habitual, siendo frecuentes en el Aquileo y en los tendones flexores de la mano, donde su presencia puede provocar el característico "dedo en gatillo".

Los nódulos reumatoides profundos aparecen en órganos internos; por regla general, en aquellos que presenten algún tipo de movilidad, como el pericardio, la pleura, las costillas, parénquima pulmonar o cardíaco, esclerótica, duramadre, bazo y laringe.

Vasculitis reumatoide.

La causa de las diversas lesiones vasculares y su relación entre sí no ha sido bien definida, pero algunas observaciones sugieren que son resultado del daño inducido por los complejos inmunes, especialmente aquellos que contienen anti-IgG y, que los pacientes con niveles altos de factor reumatoide IgM en suero tienen más manifestaciones sistémicas de la enfermedad.³¹ Puede manifestarse de diversas formas: a) en los dedos de las manos, provocando desde hemorragias subungueales a gangrena; b) como ulceraciones subcutáneas (vasculitis subaguda), localizadas preferentemente en el dorso del pie o en la cara anterior de la pierna; c) neuropatía periférica (v. obliterante); d) arteritis en vísceras como corazón, pulmón, intestino, hígado, bazo, páncreas o testículos (v. necrosante); y e) púrpura palpable. Estas manifestaciones suelen ir acompañadas de síndrome constitucional importante.

Cardiacas.

La presencia de pericarditis es frecuente, y en la mayor parte de los casos asintomática. La evolución suele ser favorable, aunque en raras ocasiones puede producir taponamiento cardíaco o pericarditis constrictiva. En el endocardio, la manifestación más frecuente es la insuficiencia aórtica, a menudo independiente de la presencia de nódulos que impidan la adecuada coaptación de las valvas. La afección miocárdica es infrecuente en la AR.

Se realizó un estudio en el Servicio de Cardiología del Centro Médico La Raza con 294 pacientes con diferentes enfermedades del tejido conectivo, entre ellas la AR, para detectar complicaciones cardiovasculares. Estas enfermedades pueden provocar inflamación y fibrosis en cualquiera de las diversas estructuras cardíacas, con las consecuentes complicaciones. Estas alteraciones son frecuentes, con un alto grado de morbilidad, y tienen una relación directa con la severidad y cronicidad de la enfermedad. Algunos de los pacientes estudiados han respondido favorablemente al manejo cardiológico y antiinflamatorio. El pronóstico de las complicaciones observadas en estos pacientes depende en gran parte del desarrollo de la enfermedad reumática básica.³

Pulmonares.

Derrame pleural: Es la manifestación pulmonar más frecuente y suele ser asintomática. El líquido presenta características de exudado con aumento de proteínas y LDH. Las cifras de glucosa generalmente están bajas; existe disminución de C3 y C4 por consumo, así como títulos de factor reumatoide mayores que los séricos.

Nódulos reumatoides: Pueden ser únicos o múltiples, localizados en el parénquima pulmonar o en la pleura, y su tamaño es muy variable. Pueden cavitarse e infectarse.

Síndrome de Caplan: Aparece en pacientes con neumoconiosis y AR. Se caracterizan por grandes nódulos pulmonares periféricos que pueden alcanzar los 5 centímetros de diámetro.

Neumonitis intersticial: Aparece entre los 40 y los 70 años, con ligera preferencia por los varones, fumadores, y personas expuestas a polvos inorgánicos. Se manifiesta por disnea y tos seca, mialgias, astenia, fiebre y pérdida de peso. Su aparición empeora notablemente el pronóstico del paciente.^{26,45}

En el Instituto Nacional de Pediatría se han estudiado pacientes con ARJ (cuya artritis había tenido entre 5 meses a 5 años de evolución clínica), para evaluar las manifestaciones pulmonares. Los patrones radiológicos de pulmón bien correlacionados con pruebas respiratorias se han mostrado normales en todos los casos. Los síntomas no fueron característicos de ningún tipo de lesión pulmonar.⁹

Renales.

El riñón rara vez se afecta. El deterioro de la función renal, cuando aparece, puede estar causado por depósitos de amiloide, vasculitis, o toxicidad farmacológica. En esta última hay que distinguir tres tipos: a) la nefropatía por analgésicos, generalmente necrosis papilar; b) la nefropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que puede concluir en insuficiencia renal; y c) la producida por agentes inductores de remisión, principalmente las sales de oro y D-penicilamina, que pueden inducir síndrome nefrótico.

El propósito de un estudio retrospectivo llevado a cabo en el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán fue el de estudiar la incidencia de formas idiopática y secundaria de nefropatía membranosa en dicha institución, su curso clínico y progresión a falla renal crónica, y los factores de riesgo asociados a el. De 1,287 biopsias renales obtenidas entre 1962 y 1988, 214 (16%) fueron de enfermedades glomerulares primarias y 28 de estas 214 (13%) fueron de nefropatía membranosa idiopática, 27 secundarias a LES, 2 debidas a drogas, se observó que sólo una estaba asociada con AR y una más con cáncer de seno.¹³

Neuromusculares.

Las manifestaciones neurológicas más importantes son las neuropatías por atrapamiento que sufren los nervios mediano, tibial posterior y cubital a su paso por los túneles del carpo, tarso y canal epitrocLEAR respectivamente, cuando dichas localizaciones presentan sinovitis crónica importante.

A nivel muscular, ya se ha dicho que la AR produce debilidad y atrofia muscular, pero no suele existir miositis durante su curso.²⁶

Gastrointestinales.

Se pueden reducir a las lesiones producidas en el seno de la vasculitis reumatoide, las lesiones gástricas secundarias al empleo de antiinflamatorios no esteroideos, y también recientemente se ha descrito la presencia de dilatación de sinusoides hepáticos.

Síndrome de Felty.

Se caracteriza por la tríada de poliartritis deformante, esplenomegalia y leucopenia. Aunque la neutropenia es considerada el distintivo de este síndrome, los estudios leucocinéticos muestran que dos tercios de los pacientes tienen un pool normal de neutrófilos en sangre. Así, su neutropenia parece deberse a una marginación excesiva de estas células, presumiblemente hacia locaciones extravasculares. Otros estudios sugieren que los factores circulantes, particularmente los anticuerpos, tienen un papel patogénico en los pacientes con síndrome de Felty.

Indudablemente, múltiples factores, incluyendo anticuerpos, complejos inmunes, la activación del complemento, los cuales influyen en la marginación de granulocitos, y las reacciones inmunes celulares, cada uno solo o en combinación, son responsables de la granulocitopenia que se caracteriza este síndrome.

Se presenta principalmente en pacientes seropositivos y HLA-DR4 positivos con artritis severa de larga evolución. Otros hallazgos son: anemia intensa, linfadenopatías, pérdida de peso, hiperpigmentación de partes expuestas al sol, infecciones frecuentes, trombocitopenia y úlceras en las piernas, en ocasiones de origen vasculítico.^{26,31}

Manifestaciones oftalmológicas.

La patología más frecuente es la queratoconjuntivitis sicca debida al Síndrome de Sjögren secundario. Otras manifestaciones menos frecuentes son: escleritis, uveítis anterior y nódulos reumatoides en la esclera que pueden acabar produciendo escleromalacia perforante.

PATOLOGÍA ASOCIADA EN EL CURSO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE:

Al menos un 25% de los pacientes con AR sufren del Síndrome de Sjögren secundario (queratoconjuntivitis seca y xerostomía). La amiloidosis secundaria aparece en aquellas formas de la enfermedad que presentan una actividad inflamatoria persistente y prolongada. Provoca alteraciones por su depósito en el riñón (proteinuria), hígado (colostasis), corazón (insuficiencia cardiaca) e intestino (diarreas).

Las complicaciones farmacológicas son frecuentes y se mencionarán posteriormente. Las infecciones concomitantes pueden aparecer por la propia naturaleza debilitante de la enfermedad y por el empleo de fármacos inmunosupresores (glucocorticoides, citostáticos) en el control de las formas más severas.^{26,45}

DIAGNÓSTICO.

ALTERACIONES ANALÍTICAS.

Trastornos hematológicos.

Es habitual la presencia de anemia normocítica y normocrómica que mejora cuando se controla la actividad de la enfermedad. Puede existir trombocitosis reactiva durante los brotes inflamatorios de la enfermedad.

Reactantes de fase aguda.

Aunque no son específicos de la AR, ayudan a su diagnóstico y, sobre todo, son de gran ayuda para el seguimiento de la enfermedad y el control de la eficacia del tratamiento. Las principales determinaciones son la velocidad de sedimentación, que se muestra elevada, la proteína C reactiva, el aumento de la fracción alfa 2-globulina, la hipergammaglobulinemia policlonal e hipoalbuminemia en el espectro electroforético.^{26,45}

Factor reumatoide.

El hallazgo sérico más importante es la elevación del título del factor reumatoide (FR), presente en más de 75% de los enfermos. La mayoría de los métodos de los laboratorios detectan el FR de IgM 19S, pero también se observan propiedades de FR en las inmunoglobulinas IgM e IgG 7S y en la IgA y con menor frecuencia en la IgE. Aunque por lo general el FR guarda una relación directa con la actividad de la AR, durante los dos primeros años de la evolución de la enfermedad los FR IgM e IgA correlacionan pobremente y en años posteriores hay una mayor correlación, sobre todo del isotipo IgG.³⁰

En pacientes con AR se ha medido el FR IgG sérico por el método de ELISA; para evaluar su significancia clínica se comparó el nivel de dicho FR con algunos de los marcadores clínicos y de laboratorio incluyendo el índice de actividad de la AR y los títulos de FR IgM y FR IgA. El número de pacientes con FR IgM positivo o FR IgA fue significativamente menor en el grupo de pacientes seronegativos que en el grupo de pacientes seropositivos, mientras que el FR IgG no mostró diferencias significativas entre estos dos grupos. Esto indica la utilidad de pruebas consecutivas de FR IgG para el diagnóstico de AR especialmente en pacientes seronegativos. La destrucción de hueso observada radiológicamente fue significativamente más alta en pacientes positivos que en los pacientes negativos a FR IgG. Se encontró una correlación positiva entre los niveles séricos de FR IgG y el grado de sedimentación eritrocitaria. Estos resultados sugieren que el análisis del nivel de FR IgG es benéfico para el control de pacientes con AR.³⁴

El estudio de la reactividad cruzada antinuclear de FR ha mostrado diferencias entre pacientes con AR y sujetos sanos seropositivos. Un estudio realizado en el Departamento de Inmunología de los Laboratorios Clínicos de Puebla describe el hallazgo de una subpoblación de moléculas FR las cuales muestran un idiotipo de reactividad cruzada y presentan alta afinidad por la IgG y reactividad cruzada contra histonas en pacientes con AR pero no en sujetos sanos. Estas moléculas fueron capaces de

inducir, experimentalmente, moléculas FR heterogéneas que muestran una baja afinidad por la IgG y reactividad cruzada contra nucleoproteínas de tipo de histonas, de modo más probable a través de redes idiotípicas. El mecanismo podría ser responsable para la diversificación de autoanticuerpos séricos hallados en AR.³⁹

Se dispone de varias pruebas en el laboratorio para detectar el FR:

- a) Floculación con látex o bentonita (técnica de Singer-Plotz).
- b) Aglutinación con eritrocitos de carnero (técnica de Waaler-Rose).
- c) Radioinmunoanálisis.
- d) ELISA (Ensayo inmunosorbente ligado por enzima).
- e) Nefelometría láser.
- f) Ultracentrifugación analítica, inmunoabsorción, inmunolectroforesis (para los isotipos IgG,

IgA).

Es importante hacer hincapié en que *un resultado negativo de FR* por los procedimientos rutinarios de laboratorio *no excluye el diagnóstico de la AR*. El llamado enfermo seronegativo puede tener un FR IgG 7S o IgM 7S o complejos IgG-anti IgG circulantes. De manera opuesta, *el FR no es exclusivo de los enfermos con AR* ya que puede encontrarse en el suero del 1 al 5% de personas asintomáticas, y en otras enfermedades como son:

- a) Enfermedades reumáticas: Artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso sistémico, Esclerodermia, Polimiositis/dermatomiositis.
- b) Enfermedades infecciosas: Endocarditis bacteriana, tuberculosis, sífilis, hepatitis infecciosa, lepra, Kala-azar, esquistosomiasis.
- c) Otras situaciones clínicas: Envejecimiento, fibrosis pulmonar idiopática, cirrosis hepática, sarcoidosis, macroglobulinemia de Waldstrom.

Existe un caso reportado por el Departamento de Postgrado e Investigación del Hospital ISSSTECALLI, en Baja California, el cual fue inicialmente confundido con ARJ debido a la presencia de fiebre, artralgias, artritis de las articulaciones pequeñas, hipergammaglobulinemia y leucocitosis importante, además de las pruebas positivas para el FR IgM. Después de encontrar eosinofilia severa tanto en la sangre del paciente como en la médula ósea, la Toxocariasis sistémica fue diagnosticada también con el hallazgo de niveles altos de anticuerpos contra *Toxocara canis*.¹⁴

No obstante, los títulos elevados de FR se asocian, generalmente, con formas más severas de enfermedad articular, presencia de nódulos subcutáneos, y una mayor frecuencia de enfermedad extraarticular.^{26,30,45}

Anticuerpos antinucleares.

Se detectan en un 10 a 25% de los pacientes, principalmente entre aquellos que son seropositivos, o entre los que padecen Síndrome de Sjögren secundario. No se relacionan con la presencia de manifestaciones específicas, aunque parece ser que se asocian con una forma de enfermedad más severa.

Análisis de líquido sinovial.

En general el análisis de líquido sinovial, obtenido mediante artrocentesis, sirve para establecer diagnóstico diferencial con algunas artritis (artropatías microcristalinas e infecciosas). En términos generales, el líquido sinovial es de carácter inflamatorio con viscosidad disminuida. La concentración proteica del líquido sinovial fluctúa de 2.5 g/100 ml a más de 3.5 g/100 ml. Tiene celularidad entre 2,000/mm³ y 50,000/mm³, aunque estas cifras son orientativas. Las dos terceras partes de los leucocitos son polimorfonucleares que descargan sus enzimas lisosómicas en el líquido sinovial, provocando la despolimerización del ácido hialurónico de la sinovial, disminución de la viscosidad y una formación defectuosa del coágulo de mucina. El nivel de glucosa puede ser bajo o normal. El FR puede hallarse en el líquido sinovial y el complemento a menudo está disminuido.^{31,45}

ALTERACIONES RADIOLÓGICAS.

Las articulaciones afectadas por la enfermedad presentan características radiológicas comunes, como resultado de la inflamación crónica local.

El primer hallazgo es la presencia de un aumento de partes blandas, a expensas de hipertrofia sinovial, desmineralización y derrame articular. La actividad inflamatoria va deteriorando el cartílago articular que radiológicamente se observa como disminución del espacio entre ambos extremos óseos articulares.

Cuando la enfermedad avanza se producen alteraciones de la alineación de las articulaciones (subluxación) y, por la persistencia de la actividad inflamatoria, aparecen erosiones óseas marginales en la unión de la membrana sinovial y el "área desnuda" (porción ósea cortical desprotegida). La presencia de erosiones es una constante en la AR.^{19,26,45}

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico se debe realizar basándose en la clínica, exploración y hallazgos de laboratorio, después de descartar otras enfermedades (fig. IV.6).

Un caso típico presentaría dolor, aumento de temperatura e impotencia funcional de varias articulaciones (poliartritis), de forma simétrica, durante un período de tiempo prolongado (más de tres meses). Existiría ligera leucocitosis, anemia asociada a proceso crónico, aumento de la velocidad de sedimentación, FR positivo y datos bioquímicos habitualmente normales. Sin embargo, en muchas ocasiones el cuadro clínico no es tan concluyente. Por esta razón, el American College of Rheumatology ha propuesto los criterios expuestos a continuación:

1. Rigidez matutina de más de una hora de duración en las articulaciones afectadas durante al menos seis semanas.
2. Artritis de tres o más áreas articulares objetivadas por un observador experimentado.

-Se consideran 14 posibles áreas articulares: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas derechas o izquierdas.

3. Artritis de las articulaciones de la mano, que afecta al menos a una de las siguientes áreas: carpos, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales.

4. Artritis simétrica.

5. Presencia de nódulos reumatoideos, objetivados por un observador experimentado.

6. Presencia de FR.

7. Hallazgos radiográficos típicos de AR en la radiografía posteroanterior de manos, que incluyan erosiones u osteopenia yuxtaarticular en las zonas afectadas.^{19,26,46}

Para diagnosticar AR se requieren cuatro de los siete criterios descritos. Los criterios del 1 al 4 deben estar presentes por lo menos durante seis semanas.³⁰

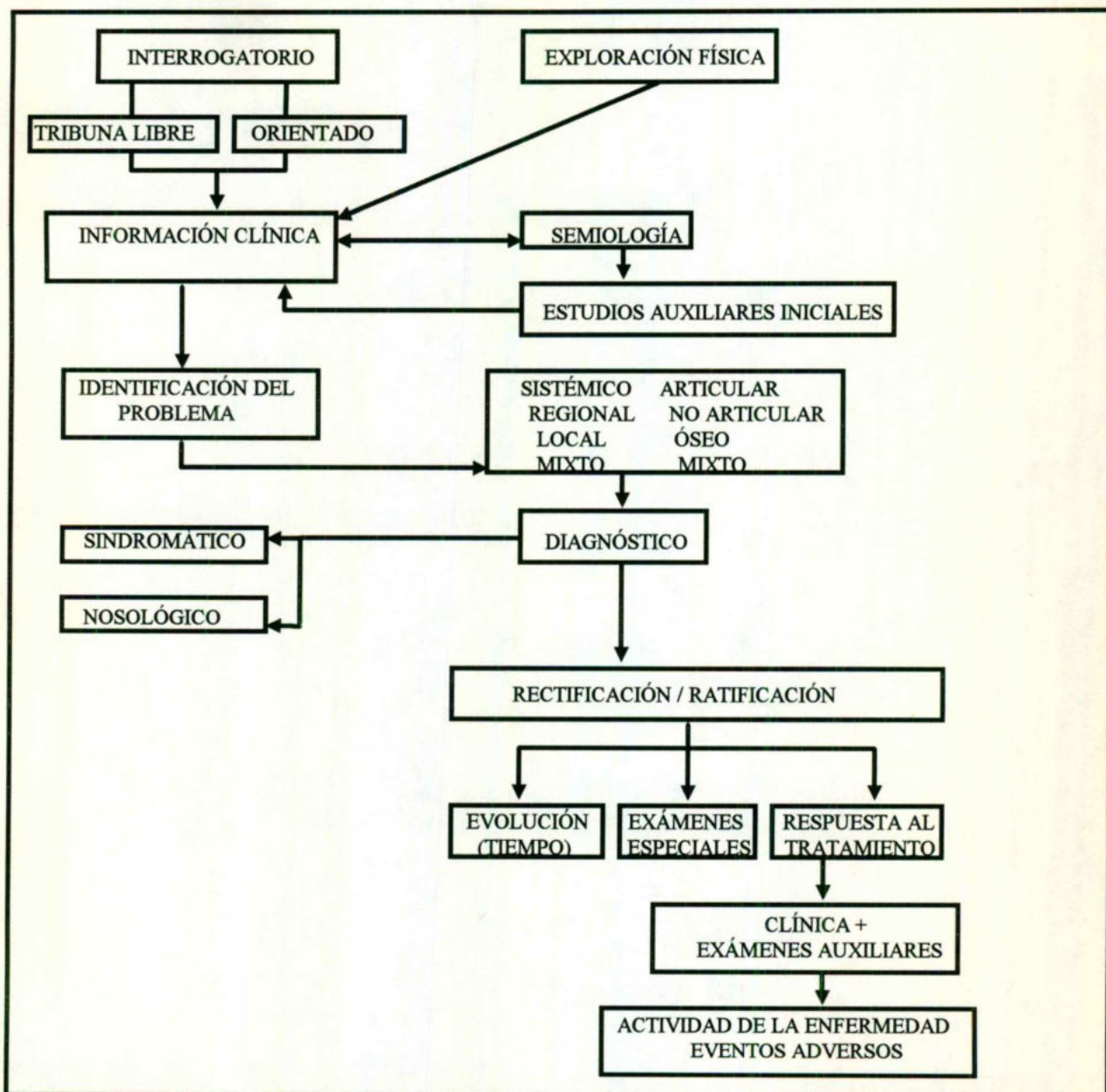


Fig. IV.6. Táctica diagnóstica en Reumatología.³⁰

PRONÓSTICO.

La mayor parte de los pacientes presentan un curso clínico intermitente, y sólo un 20 a 25% mantienen remisiones prolongadas,^{26,50} por lo general antes de que transcurran dos años, después del comienzo de la enfermedad. La evolución articular agresiva a pesar del tratamiento o el abandono terapéutico en otros casos, confinan a un 10% de los pacientes con secuelas irreversibles a una silla de ruedas. Raros son los pacientes que mantienen un progreso prolongado de la enfermedad activa que produzcan la deformidad y la muerte.^{26,45}

No existen marcadores pronósticos que puedan aplicarse de manera generalizada, pero la presencia en estadios tempranos de la enfermedad de ciertas características clínicas se correlacionan con un curso clínico desfavorable: altos títulos de FR, nódulos subcutáneos, sinovitis agresiva y persistente a pesar de la administración de AINE y diversos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, erosiones articulares tempranas y actividad sistémica importante.⁵⁰

A lo largo de la evolución, la aparición de complicaciones articulares o extraarticulares (pulmonar, vasculitis necrotizante, Síndrome de Felty), la presencia de amiloidosis secundaria y la yatrogenia severa ensombrecen notablemente el pronóstico.

Para investigar la presencia de amiloidosis secundaria en pacientes con AR, se realizó un estudio en el Departamento de Reumatología del Centro Médico Nacional La Raza llevado a cabo sobre biopsias de tejido subcutáneo en 50 pacientes. El tejido fue teñido con rojo Congo y fue observado con microscopio de luz polarizada. Se encontraron depósitos amiloides en 78% de los pacientes. Se seleccionaron al azar 10 pacientes con biopsia positiva y se llevó a cabo un segundo procedimiento. Los tejidos se estudiaron con microscopio electrónico. Se encontraron fibras no ramificadas características de amiloidosis en todos ellos. Se observó una correlación directa con los títulos de FR: los depósitos amiloides más intensos con los títulos más altos de FR. No se halló ninguna correlación entre los depósitos amiloides y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los depósitos amiloides son más frecuentes de lo que se pensó previamente, y su importancia clínica aún se está determinando.⁵

Aunque existen datos contradictorios, la esperanza de vida de estos pacientes parece estar disminuida con respecto a la población general. La debilidad generalizada, una mayor susceptibilidad a las infecciones y las complicaciones extraarticulares o derivadas del empleo de fármacos podrían ser las causas de esta mayor mortalidad.²⁶

En el cuadro IV.4 se muestran los datos sobre morbilidad hospitalaria para la AR en 1993 y 1994 obtenidos del Sistema Nacional de Salud.

ARTRITIS REUMATOIDE (EXCEPTO DE LA COLUMNA VERTEBRAL)

	<i>Población Abierta</i>				<i>Población Derechohabiente</i>					
	SSA	DDF	SOL	TOTAL	IMSS	ISSSTE	PEMEX	SDN	SM	TOTAL
1993	281	17	65	363	1137	214	60	100	24	1535
1994	415	21	61	497	1377	203	469	147	36	2232

Cuadro IV.4. Morbilidad hospitalaria según causa e institución.²⁷

SSA: Secretaría de Salubridad y Asistencia; DDF: Departamento del Distrito Federal; SOL.: Programa de Solidaridad; SDN: Secretaría de la Defensa Nacional; SM: Secretaría de Marina.

TRATAMIENTO.

En el tratamiento de la AR se debe tener en cuenta que: a) es empírico, porque se desconoce el agente etiológico, y los mecanismos patogénicos no están claramente definidos; b) debe ser individualizado, porque el curso clínico de la enfermedad es variable y su pronóstico generalmente impredecible; c) es caro; d) debe ser educacional desde su inicio, informando adecuadamente al paciente y a sus familiares, e) generalmente actuarán diferentes especialistas y profesionales sanitarios, aunque el verdadero conductor de su terapia debe ser el médico reumatólogo; y f) obligará a controles periódicos de su enfermedad, con el fin de establecer los cambios terapéuticos en función de la respuesta al tratamiento, y para prevenir efectos indeseables del mismo.^{20,26} Con respecto a este último punto es importante manejar criterios clínicos y analíticos de actividad y remisión de la enfermedad como los que se mencionan a continuación:

1. Rigidez matutina de menos de 15 minutos de duración.
2. Ausencia de sensación de astenia y fatiga.
3. Ausencia de dolor articular.
4. Ausencia de dolor con la movilización articular.
5. Ausencia de signos inflamatorios en partes las blandas periarticulares o en las vainas tendinosas.
6. Velocidad de sedimentación inferior a 30 mm en mujeres y a 20 mm en varones.

Se dice que un paciente se encuentra en remisión clínica si cumple cinco de las condiciones enunciadas, y deben ser persistentes por lo menos 2 meses consecutivos, con la excepción de los pacientes que sufren vasculitis, pericarditis, pleuritis, miocarditis, o disminución de peso y/o fiebre inexplicadas.^{26,30} La intención de estos criterios es definir una remisión espontánea o un estado de remisión de la enfermedad inducido por medicamentos, similar a la remisión espontánea. No pretenden

definir una ausencia total de la inflamación articular y extraarticular ni de la actividad inmunológica relacionada con la AR. Los criterios se refieren a la remisión clínica.⁵⁰

Las terapias experimentales son importantes herramientas para el estudio de las causas fundamentales de las enfermedades reumáticas. La mayor parte de los enfoques terapéuticos comprenden el manejo de las respuestas inmunitarias; es decir, están dirigidos a la modulación de las mismas.^{31,38} Aunque la inmunorregulación no es el único mecanismo de acción de los fármacos antiirreumáticos, los avances recientes en el entendimiento de la función del sistema inmune y su papel en la patología y en la fisiología de la enfermedad reumática hace de ésta una aproximación particularmente atractiva.

Tres efectos son comunes a muchos de los medicamentos usados para tratar enfermedades reumáticas: *antiinflamatorio*, *antiproliferativo* e *inmunorregulatorio*. Para muchos agentes, no es claro cual efecto es el responsable del mejoramiento en la actividad de la enfermedad.^{31,50} La nomenclatura para los medicamentos tiende muchas veces a confundir dichos efectos. Por ejemplo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tienen efectos importantes sobre el sistema inmune. Similarmente, los fármacos citotóxicos tales como la Azatioprina, Ciclofosfamida y el Metotrexato los cuales son primariamente antiproliferativos y pueden tener también efectos antiinflamatorios, son frecuentemente referidos como "agentes inmunorreguladores", como si éste fuera el único mecanismo de su acción.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades reumáticas son primariamente el resultado de inflamación en un órgano blanco. Los efectos antiinflamatorios pueden ser ejercidos en niveles diferentes. Agentes que inhiben la acumulación o la acción de factores humorales y células inflamatorias en el órgano blanco pueden disminuir el proceso de la enfermedad. Muchas drogas tienen efectos sobre el sistema inmune. Estas incluyen todos los fármacos antiirreumáticos, así como agentes dados primariamente para las indicaciones no inmunes, tales como bloqueadores de la histamina, antihipertensivos, hormonas polipeptídicas y otros más. La acción de dichas drogas antiirreumáticas incluye efectos sobre la función de los macrófagos, células T, células B, así como sobre los productos de estas células. Aunque es atractivo pensar que dichas terapias están corrigiendo un defecto fundamental en el sistema inmune, este puede no ser necesariamente el caso. La proliferación celular juega también un importante papel en las enfermedades reumáticas. Muchos agentes antiirreumáticos tienen efectos antiproliferativos, por ejemplo las sales de oro inhiben la proliferación de células T y de células endoteliales.

Otro mecanismo de acción que ha sido propuesto para los agentes antiirreumáticos es la "limpieza" de productos tóxicos por compuestos que contienen grupos tiol, de modo que tales agentes pueden proteger los tejidos blanco de productos nocivos de células inflamatorias.³¹

Están ocurriendo una serie de cambios en el tratamiento de la AR. La reevaluación ha sido forzada por la acumulación de evidencia de que el programa terapéutico tradicional falla para prevenir el daño articular y la incapacidad en muchos pacientes. Ha sido además estimulada por el progreso de la biología molecular al definir los eventos celulares, humorales y moleculares en la inflamación reumatoide que promete oportunidades para definir terapias que inhiban eventos específicos en el proceso inflamatorio.⁵⁰

Los médicos han seguido un programa de administración secuencial de fármacos representado por una "pirámide terapéutica". La explicación para este programa conservador es que la AR es usualmente una enfermedad benigna, que evoluciona lentamente y frecuentemente remite de forma

espontánea. Esta percepción incorrecta de la naturaleza de la enfermedad surge en parte porque la Asociación Americana de Reumatismo cuenta con un criterio para diagnóstico que no ha distinguido entre una forma benigna de AR con un buen pronóstico (la cual puede ser referida como tipo I) y la forma agresiva de sinovitis que conduce a destrucción articular (o tipo II). El modelo de la "pirámide terapéutica" (fig. IV.7) se ha utilizado clásicamente con el fin de establecer, de forma gradual y ordenada, un programa que se iniciaba con el reposo, fisioterapia y antiinflamatorios no esteroideos y acababa en terapias radicales. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, el tratamiento se detenía en un determinado peldaño, o por el contrario se pasaba al siguiente.^{20,26,50} Actualmente se cuestiona la validez de este modelo ya que: a) la situación de los esteroides nunca ha sido correctamente establecida; y b) cada vez está más extendida la idea de que el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) debe iniciarse precozmente, antes de que comience la destrucción articular.^{12,33,51}



Fig. IV.7. Modelo de la "Pirámide terapéutica".²⁶

Se han propuesto diversas clasificaciones de fármacos antirreumáticos. En una de ellas se eligieron dos categorías:

1. Fármacos antirreumáticos modificadores de síntomas:

Los cuales mejoran los síntomas y los rasgos clínicos de la sinovitis inflamatoria e incluye AINE, corticoesteroides y todos los fármacos de acción lenta comúnmente conocidos.

2. Terapia antirreumática para control de la enfermedad:

La cual debe cumplir un criterio estricto en términos de cambio en el curso de la enfermedad de AR, por ejemplo, mejorar y sostener la función en unión con una sinovitis inflamatoria disminuida; prevenir o disminuir significativamente el grado de progresión del daño estructural articular. Estos cambios deben ser sostenidos por un período mínimo de un año.⁵¹

En otra clasificación, los agentes específicos que se encuentran bajo desarrollo o están en pruebas clínicas se han dividido en seis grupos. Estas categorías tienen un significado sólo de estructura general para el manejo de dichos agentes.

1. Fármacos cuya acción primaria es sobre el sistema inmune:

Ciclosporina, FK506, Rapamicina, Levamisol, OM8980, etc.

2. Agentes físicos:

Radiación ionizante, aféresis terapéutica, fototerapia.

3. Terapias usadas para otras indicaciones con efectos inmunes secundarios:

Hormonas sexuales, Talidomida, Clorpromazina, Captocril, Tetraciclinas, Rifampina, VitaminaD, etc.

4. Citocinas, receptores e inhibidores:

Gamma-Interferón, inhibidores de IL-1 y receptores solubles, Timopoyetina (TP5), proteínas quiméricas IL-2/toxina, receptor soluble para complemento, Eritropoyetina, Factor estimulador de colonias granulocito-monocito.

5. Anticuerpos:

Anti-CD4 monoclonal, globulina antilinfocítica, globulinas eluidas de placenta, inmunoglobulinas intravenosas.

6. Agentes cuyos efectos antirreumáticos pueden ser no inmunes:

Aceite de pescado, dimetilsulfóxido, superóxido dismutasa, ácido hialurónico, inhibidores de proteasa, etc.

7. Cirugía:

Esplenectomía, sinovectomía.³¹

MEDIDAS GENERALES.

EDUCACIÓN, REPOSO, FISIOTERAPIA Y AINE.

Un programa lógico de fisioterapia es vital para el tratamiento de los enfermos con AR. Dicho programa debe consistir en un equilibrio apropiado de reposo y ejercicio y el empleo juicioso de la terapéutica por calor. El reposo es imprescindible en aquellos pacientes con brote poliarticular y cuadro constitucional, y como norma general no debe superar las dos semanas, para evitar atrofia muscular y rigidez articular. La rehabilitación debe realizarse en fases de remisión del brote inflamatorio.^{4,16} La cinesiterapia, que es el tratamiento de enfermedades mediante una serie de movimientos activos o pasivos, contribuye a mantener el recorrido articular y evitar contracturas, pero estaría contraindicada en una articulación inflamada y dolorosa o en caso de tenosinovitis.

Un programa de ejercicios que insista en los movimientos activos que cubran los arcos de movilidad de las articulaciones, ayuda a mantener la fuerza y la movilidad.^{38,45} El calor local y la hidroterapia colaborarán eficazmente antes de iniciar la cinesiterapia para disminuir la contractura muscular y para el alivio del espasmo muscular, la rigidez y el dolor.¹⁵

La terapia ocupacional proporciona adecuada adaptación funcional del paciente a sus actividades cotidianas, además de constituir un importante medio de apoyo psicológico. En definitiva, el tratamiento rehabilitador deberá ser adecuado para cada brote de la enfermedad.^{26,45}

SALICILATOS.

Los salicilatos constituyen el pilar del tratamiento médico de la AR. Se consideran como agentes relativamente seguros que tienen un rápido inicio de actividad analgésica y antiinflamatoria.^{38,50} Aunque sus mecanismos de acción pueden ser diversos, actúan fundamentalmente por reducción de la síntesis de prostaglandinas, inhibiendo la ciclooxigenasa. Las dosis empleadas para alcanzar concentraciones terapéuticas (es decir, 20 a 30 mg/100 ml) varían de 3.6 a 6.5 g/día en varias tomas. La terapéutica con altas dosis de Aspirina está asociada a numerosos efectos colaterales. El trastorno gástrico es común, pero se puede aliviar en parte usando antiácidos. La pérdida microscópica de sangre en el aparato digestivo es muy común y no es una indicación para suspender la administración de la Aspirina.^{33,45}

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE).

Parece razonable iniciar un tratamiento médico de AR con AINE en pacientes con escasa respuesta inflamatoria, y mantenerlos durante un tiempo prudencial (dos o tres semanas), antes de asumir otro fármaco. La mayoría de los AINE son ácidos orgánicos que permite concentraciones altas en el tejido inflamado, pero son agentes que han encontrado uso limitado en el tratamiento de la AR.²⁶

Sus mecanismos de acción son diversos pero la inhibición en la síntesis de prostaglandinas parece ser fundamental. En algunos estudios se ha demostrado que hay diferencias significativas en la capacidad de diferentes AINE para inhibir la generación del anión superóxido y la síntesis de proteoglicanos en el cartílago.^{33,38,50}

Algunas preparaciones (Fenoprofén, Ibuprofén, Naproxén, Diclofenaco, Sulindac, Tolmetin, Ácido mefenámico y Piroxicam) pueden resultar útiles en los enfermos que no pueden tolerar la Aspirina (cuadro IV.5). Otros como la Fenilbutazona puede ser empleada temporalmente en las recaídas: no es útil en el tratamiento prolongado de la AR debido a múltiples efectos colaterales. La combinación de dos o más antiinflamatorios no esteroideos proporciona muy poco o ningún beneficio, en comparación con las dosis máximas de un solo fármaco.

Los AINE pueden no ser tan simples y seguros como se pensó alguna vez. Por diversos estudios epidemiológicos sobre estos agentes se ha observado que estos medicamentos de "primera línea" están entre las más peligrosas del formulario. Se ha indicado además que, a parte de los enormes costos en morbilidad y mortalidad, la toxicidad gastrointestinal de estos fármacos eleva en más de un 40% la factura anual por el tratamiento de la artritis.⁴³

Los efectos adversos más frecuentes se producen en el tracto gastrointestinal superior, donde mucosa gástrica se afecta más que la duodenal. El riesgo de lesión de mucosa gastrointestinal superior es mayor en pacientes que toman AINE. También se puede producir la inflamación del intestino delgado con hemorragia y pérdidas proteicas ocultas. No se ha establecido claramente el riesgo de lesión hepática no infecciosa, aguda y grave. La toxicidad hepática más frecuente (dosis dependiente) se traduce en elevaciones de transaminasas que revierten cuando se suspende el fármaco.³³

Una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal aguda en los pacientes con AR es el empleo de fármacos AINE, pero el tratamiento de elección para estos pacientes es retirar el fármaco

agresor cuando sea posible, y utilizando la mínima dosis eficaz cuando es necesario. Pueden provocar insuficiencia renal asociada a glomerulonefritis de cambios mínimos, necrosis papilar y nefritis intersticial alérgica.

Los efectos indeseables de los AINE sobre el sistema nervioso (Indometacina) y los efectos hematológicos (Pirazolonas) son menos frecuentes.

La elección del AINE es empírica, dado que el grado de respuesta individual varía ampliamente. Además, es necesario tener presente la edad del paciente, existencia de hipertensión arterial, cardiopatía, nefropatía, hepatopatía, diabetes, antecedentes de úlcera gastroduodenal y embarazo. La utilización de AINE de vida media, corta o larga, dependerá del grado de actividad inflamatoria articular, y en otros casos implica simplemente comodidad de administración.^{26,43,45}

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS(mg/kg/día)	COMENTARIOS
Ac. Acetilsalicílico	Aspirina	80-100	Aumento de TGO ó TGP
Diclofenaco	Voltarén	2-3 a 200 mg/d	Notable hepatotoxicidad
Ibuprofeno	Advil	30-50	Se requiere receta médica
Indometacina	Indocin	1-3 a 200 mg/d	Náuseas, dispepsia,cefalea
Naproxén	Naprosyn	10-20	No se requiere receta médica
Piroxicam	Feldene	0.3-20	-----

Cuadro IV.5. Antiinflamatorios no esteroides de uso común.³³

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME).

El siguiente paso en la "pirámide terapéutica" es el de los agentes de "segunda línea" tales como las preparaciones de oro, Cloroquina, Penicilamina o Sulfasalazina. Difieren de los AINE en su tardado inicio de acción y pérdida de analgesia. Se sabe que son capaces de modificar la enfermedad en los modos básicos y son conocidos como "inductores de remisión" o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), por lo que literatura reciente continua promoviendo el uso temprano de estos agentes en la AR, principalmente el de aquellos menos tóxicos (cuadro IV.6).^{12,50}

NIVEL DE LA ENFERMEDAD	TOXICIDAD Y EFICIENCIA
Nivel 1(enfermedad temprana)	Baja toxicidad,eficacia moderada
Hidroxicloroquina	Alta toxicidad, eficacia temprana modesta
Auranofin	
Nivel 2(enfermedad progresiva temprana)	
Oro intramuscular	Toxicidad moderada, eficacia mayor
D-Penicilamina	Toxicidad moderada, eficacia moderada
Metotrexato	Toxicidad moderada, eficacia mayor
Nivel 3(enfermedad progresiva continuada, falla de una terapia anterior)	
Combinaciones empíricas	Combinación MTX-Hidroxicloroquina, otras
Azatioprina	Toxicidad moderada, eficacia en enfermedad tardía
Nivel 4(experimental)	
Ciclosporina,Irradiación linfoide total	

Cuadro IV.6. Nueva progresión terapéutica para el manejo de AR.¹²

SALES DE ORO.

El tratamiento con sales de oro aunque está asociado con un beneficio significativo para muchos enfermos de AR, tiene una frecuencia elevada de efectos tóxicos. El oro es uno de los pocos agentes terapéuticos que se considera que alteran el curso a largo término del padecimiento.⁴⁵

Aunque se desconoce su mecanismo de acción, se ha comprobado que en pacientes tratados con sales de oro hay disminución de la producción de inmunoglobulinas, incluido el factor reumatoide; su efecto sobre la producción de citocinas ha sido demostrado, observándose una reducción de IL-1 α , -1 β , y -6 así como del Factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), junto con una disminución en las células inflamatorias, monocitos-macrófagos.^{12,26} El oro también actúa como un estabilizador de la membrana lisosómica, pero la relación de esta acción con su beneficio terapéutico no es clara. Se ha observado en pacientes bajo esta terapia que la progresión del daño articular es más lenta en un 50 a 60% de los enfermos. En un 10% se consiguen remisiones completas. Su eficacia es mayor cuando se emplean en fases iniciales de la enfermedad.⁵¹

Las sales de oro se administran por vía parenteral, por vía oral (Auranofin), en dosis de 6 a 9 mg/día, o intramuscular (Aurotiomalato sódico). La vía intramuscular se inicia habitualmente con dosis de 10 a 25 mg semanales para comprobar tolerancia, y posteriormente de 50 mg/semana, hasta 20 ó 24 dosis. Si se produce una respuesta adecuada, se disminuye gradualmente la dosis hasta la de mantenimiento, de 50 mg cada quince días y posteriormente cada mes. Si no hay efecto alguno después de administrar 1,500 mg en total, se considera que el oro es ineficaz. La desventaja de la terapia intramuscular es el intervalo de varios meses entre el inicio de la terapia y el inicio de los efectos clínicos.^{26,33,45}

Los efectos secundarios ocurren en el 40% de los enfermos, siendo los más frecuentes los dérmicos: prurito, rash similar al liquen plano, úlceras en mucosas, y sólo de forma esporádica

dermatitis exfoliativa. El efecto secundario renal más frecuente es la aparición de proteinuria, que habitualmente cede tras la supresión del fármaco. Las manifestaciones hematológicas, aunque más raras son más graves. Principalmente se describen leucopenia y/o trombocitopenia, y ocasionalmente aplasia medular.

Otros efectos secundarios escasamente frecuentes son: diarrea, hepatotoxicidad, neumopatía intersticial, polineuropatía, depósitos corneales de oro, fotosensibilidad, estomatitis, nefritis con síndrome nefrótico, y una reacción inflamatoria poliarticular postinyección. Se ha observado un aumento significativo de efectos adversos mucocutáneos en pacientes HLA-DR5 y en aquéllos con incidencia de anticuerpos anti-Ro.^{26,51}

SULFASALAZINA.

La Sulfasalazina es un conjugado de ácido 5-amino salicílico y sulfapiridina (un salicilato y una sulfamida, respectivamente). Se ha utilizado en la enfermedad inflamatoria intestinal con éxito, y en los estudios realizados en AR también ha demostrado su eficacia; principalmente en la disminución de las articulaciones sensibles y dolorosas y observándose mejoría en la rigidez matinal y en la fuerza de prensión desde los primeros meses de tratamiento.^{20,51}

La Sulfasalazina es un medicamento que por sus efectos en la evolución de la artritis debe ser considerada como un agente modificador de la enfermedad. Su eficacia se manifiesta en una etapa más temprana después de iniciar el tratamiento, al compararla con otros agentes inductores de remisión.

En América se tiene poca experiencia con Sulfasalazina en el tratamiento de la AR. Los trabajos como los de Mondragón-Flores son algunos de los informes con los que se cuentan además de nuevas investigaciones en curso, después de que se abandonara durante muchos años debido a reportes de la literatura que señalaron una aparente ineficiencia de la Sulfasalazina en el tratamiento de la enfermedad.⁵¹

Tanto la Sulfasalazina como el 5-amino salicílico son capaces de inhibir la producción de prostaglandinas pero no parece ser éste el único mecanismo de acción del fármaco. Además de la evidencia de un efecto inmunomodulador sobre las células B se han reportado en estudios *in vitro* de células B estimuladas de pacientes con AR, resultados que indican una inhibición dosis-dependiente de la hiperactividad de las células B.^{12,26}

Su principal problema es que para alcanzar eficacia en la AR se precisa la administración de altas dosis, que puede realizarse en tabletas de 500 mg cubiertas con capa entérica, dosis creciente de 500 mg cada semana hasta un total de 2 g al día en cuatro tomas. Habitualmente las dosis no son bien toleradas por los pacientes debido a la alta frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales que producen.^{33,50}

La Sulfasalazina muestra efectos secundarios mínimos, tales como dermatosis y cambios en la esfera afectiva de algunos pocos pacientes, los cuales remiten al suspender el medicamento. Al administrar el fármaco en tabletas con cubierta entérica pueden evitarse los efectos secundarios a nivel gastrointestinal. La mayoría de los estudios publicados corresponde a poblaciones europeas que fenotípicamente son diferentes a la población mexicana, lo cual puede explicar la ausencia de síntomas gastrointestinales en estudios como los que reportan Mondragón y Gudiño.^{20,51}

PENICILAMINA.

La Penicilamina es un aminoácido similar a la cisteína que se emplea como quelante en la enfermedad de Wilson. Al igual que el oro, la Penicilamina es un agente no esteroideo de acción lenta y es posible que tome hasta 6 meses para que se haga aparente una respuesta terapéutica.

Los resultados de estudios *in vitro* sugieren que este agente puede actuar con un efecto inhibitor en la actividad de las células T cooperadoras.¹²

La dosis inicial de 250 mg/día por vía oral, es aumentada en 125 a 250 mg cada 4 a 12 semanas hasta que ocurre mejoría o hasta que el enfermo está recibiendo una dosis máxima de 750 mg/día. La mayoría de los pacientes no necesitan más de 500 mg/día.^{26,45,50}

Tiene mayor frecuencia de efectos secundarios que las sales de oro, y al igual que éstas puede producir trastornos dermatológicos (prurito, rash, úlceras orales, y pénfigo), nefrológicos (proteinuria, hematuria), hematológicos (trombocitopenia, leucopenia, anemia aplásica), gastrointestinales (náuseas, anorexia, trastornos del gusto, hepatotoxicidad), pulmonares (neumopatía intersticial, hemoptisis), y miopatías (polimiositis, miastenia gravis). Con menor frecuencia pueden observarse Síndrome de Good pasture, bronquiolitis y síndromes lúpicos.^{26,33,45}

ANTIMALÁRICOS.

Los antipalúdicos de síntesis, Cloroquina e Hidroxicloroquina, han demostrado su capacidad para disminuir la inflamación articular en fases iniciales.

Se ha propuesto que el mecanismo de acción de estos agentes tiene su mayor sitio de acción dentro de las vacuolas intracelulares, donde aumentan el pH, lo cual altera un número de pasos en la modificación y degradación de proteínas e interfiere con el procesamiento de antígenos.²⁰

La dosis habitual de Cloroquina es de 250 mg/día administrada por vía oral.³³

En vista de su mínima toxicidad, la Hidroxicloroquina debe ser considerada como un tratamiento muy temprano en el curso de la AR. Rara vez ocurre toxicidad renal, su principal inconveniente es la toxicidad sobre la retina, incluyendo pérdida del campo visual e hiperpigmentación retinal.^{12,26}

Terapias Combinadas.

La combinación de terapias continúa siendo un tema de interés con la esperanza de que alguna de estas combinaciones pueda aumentar la eficacia en presencia de una toxicidad no alterada o incluso disminuida.⁵¹

La administración de los fármacos antes citados en ocasiones no es suficiente para inducir remisión de la AR. Por esta razón algunos reumatólogos se han planteado administrar combinaciones de FAME.²⁶

La terapia de fármacos múltiples con AINE, FAME y algunas veces con esteroides es común en la AR.^{12,51} Además, se ha sugerido que la terapia con un solo fármaco de segunda línea puede ser menos efectiva que la terapia con más de uno de estos agentes. La terapia combinada ha sido definida como "dos o más fármacos antirreumáticos de acción lenta (o de segunda línea) usados juntos". Si dos fármacos de segunda línea tienen diferentes toxicidades y su blanco de acción en la patología de la AR en diferentes sitios, su combinación podría teóricamente ofrecer mayor eficacia con poca toxicidad extra.

En los resultados de diversas pruebas controladas, se ha observado que los efectos adversos son consistentemente mayores en los pacientes tratados con fármacos combinados que en aquellos tratados con fármacos de segunda línea solos; y dado que esta terapia no ofrece una mejora substancial en la eficacia no es recomendada para un uso amplio. La única diferencia significativa en la eficacia de un régimen sobre del otro es el número disminuido de articulaciones inflamadas que se ha encontrado.

Los diversos hallazgos no significan necesariamente que la terapia combinada no es una modalidad terapéutica prometedora en la AR, sino simplemente que las combinaciones probadas hasta ahora no son de gran valor desde la perspectiva de ofrecer una eficacia adicional con poca toxicidad extra.^{17,33,50}

AGENTES INMUNOSUPRESORES Y CITOTÓXICOS.

Esta gran variedad de agentes se emplean en formas severas de AR que son resistentes a los tratamientos convencionales, y también como tratamiento de las complicaciones sistémicas. Se ha demostrado que inducen una mejoría espectacular en los pacientes con enfermedad grave y, a semejanza del oro, pueden alterar el curso de la enfermedad.⁴⁵ Los agentes alquilantes (por ejemplo, Clorambucil, Ciclofosfamida), los análogos de las purinas (Azatioprina, 6-Mercaptopurina), los corticoesteroides y los antimetabolitos (Metotrexato) han sido empleados en el tratamiento de la AR.^{2,6,45}

Puede definirse a los inmunosupresores como productos capaces de suprimir o deprimir el desarrollo de por lo menos un tipo de reacción inmunitaria.² Las propiedades inmunosupresoras de agentes citotóxicos han sido definidas en los estudios en animales; estos agentes son eficaces en la inhibición de las respuestas humorales y celulares contra toda una gama de antígenos de prueba. Sin embargo, no inhiben todas las respuestas inmunitarias de igual forma. Los factores que se combinan para determinar su potencia con relación a una respuesta inmune seleccionada y que también afectan su utilidad clínica pueden resumirse como sigue (cuadro IV.7):

- 1) Una respuesta inmunitaria primaria es inhibida con más facilidad que una reacción secundaria o anamnésica.
- 2) Las etapas de una respuesta inmunitaria difieren notoriamente en su susceptibilidad ante los inmunosupresores.
- 3) La eficacia de los agentes inmunosupresores en una respuesta primaria es muy dependiente de la sincronización de su administración relativa al desafío antigénico inicial.
- 4) Los medicamentos inmunosupresores pueden ejercer una toxicidad diferencial para los linfocitos B y los linfocitos T.

5) En animales y enfermos, la capacidad para inhibir las manifestaciones de una respuesta inmunitaria puede resultar de las actividades farmacológicas diferentes a la inmunosupresión.^{6,45}

Muchas veces la acción inmunosupresora de numerosos productos sólo se logra con dosis cercanas a las tóxicas. Debido a la poca diferencia que existe entre las dosis eficaces y las tóxicas, es sumamente importante determinar para cada producto, el mejor esquema de administración a fin de lograr una inmunosupresión óptima con mínima toxicidad. Pueden proponerse cinco criterios para la elección de un inmunosupresor:

1. Debe existir un amplio margen de seguridad entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica.
2. El producto debe tener un efecto selectivo sobre las células linfoides y no presentar acción tóxica contra otras células.
3. De ser posible, el efecto del producto sólo debe dirigirse a las células específicamente implicadas en la respuesta inmunitaria considerada.
4. El inmunosupresor debe ser un producto que se pueda administrar únicamente durante un período corto, para que de esa manera sea posible reducir posología y, eventualmente, suspender el tratamiento para que no se depriman más las respuestas a los agentes infecciosos.
5. El producto debe ser eficaz contra las respuestas inmunitarias ya iniciadas.

Hay que reconocer que hoy en día, ninguno de los productos conocidos cumple por completo con esas condiciones.^{2,6}

	CICLOFOSFAMIDA	AZATIOPRINA MERCAPTOPURINA	Y METOTREXATO
Disminución de la respuesta inmunitaria primaria	+++	+++	+++
Disminución de la respuesta inmunitaria secundaria	++	+	+
Disminución de los complejos inmunitarios en ratones NZB	++	0	0
Efecto antiinflamatorio	+	+++	++
Hipersensibilidad retardada disminuída	±a++	+	±
Linfopenia	+++	+	±
Inhibición de las respuestas mitógenas	+++	0	0
Selectividad para los L.B.	++	0	0

Cuadro IV.7. Resumen de los efectos de los medicamentos inmunosupresores.⁴⁵

CORTICOESTEROIDES.

Las hormonas adrenocorticales son ampliamente usadas para el tratamiento de padecimientos de la inmunidad aberrante. Se encuentran disponibles muchos corticoesteroides diferentes y varían en potencia como agentes antiinflamatorios y retenedores de sal. Sin embargo, en cantidad equivalente, los efectos de todas las preparaciones de corticoesteroides sobre la inmunidad y la inflamación parecen semejantes.

Desde hace años se sabe que la administración de corticoesteroides logra la destrucción del tejido linfoide en algunas especies animales, con la consiguiente retracción del bazo y ganglios linfáticos, disminución de peso del timo, y linfopenia circulante. Se admite que la mayor parte de las respuestas tisulares y celulares a los corticoesteroides están mediadas por receptores intracelulares para estos compuestos. Los complejos esteroides-receptor intracelular interactúan con el DNA y dan lugar a alteraciones de la síntesis proteica, inhibiendo su metabolismo y el del ácido nucleico, inhibiendo el crecimiento y provocando finalmente la lisis celular.^{2,6}

Los mecanismos de acción en el hombre incluyen una superposición de puros efectos antiinflamatorios y verdaderos efectos inmunosupresores. Conviene dividir los efectos de los corticoesteroides sobre diversas clases de leucocitos en efectos sobre: 1) el movimiento celular (movimiento, desplazamiento, cinética y capacidades circulatorias), y 2) capacidades funcionales.

1. Efectos sobre el movimiento celular.

Quizá el mecanismo principal por el cual los esteroides ejercen su acción antiinflamatoria en el hombre sea simplemente impidiendo la acumulación de neutrófilos en las zonas inflamatorias, provocando también una liberación de neutrófilos jóvenes de la médula ósea hacia la circulación (fig.IV.8). Ejercen efectos importantes sobre el tráfico y cinética circulatoria de linfocitos y monocitos. Hay linfocitopenia y monocitopenia netas, intensas pero pasajeras, que tienen el máximo al cabo de 4 a 6 horas después de la administración oral o parenteral del medicamento, con restablecimiento a recuentos normales a las 24 horas. La linfocitopenia circulante muestra depleción selectivamente mayor de linfocitos T que de linfocitos B.

2. Efectos sobre la función celular.

La administración de estos agentes durante varios días está asociada con la disminución leve en la cifra de inmunoglobulinas séricas. Los corticoesteroides pueden inhibir directamente la síntesis de IgG. Pueden inhibir también la liberación de enzimas lisosómicas por los neutrófilos.^{2,45}

Efectos diferentes de estos agentes pueden contribuir a la inmunidad celular alterada. Estos incluyen:

- 1) Inhibición de la migración de linfocitos T a los sitios de disposición de antígenos.
- 2) Evitan que los linfocitos liberen linfocinas necesarias para reclutar células adicionales para que participen en reacción.
- 3) Reducción del número de monocitos disponibles para modificar inespecíficamente la respuesta.
- 4) Bloqueo de las interacciones locales entre linfocitos y monocitos.^{6,26,45}

Los corticoesteroides son más efectivos en el control de los procesos inflamatorios agudos que en la prevención de las complicaciones crónicas. Así pueden inhibir las manifestaciones agudas de la AR pero son de valor limitado en la prevención de artritis deformante.

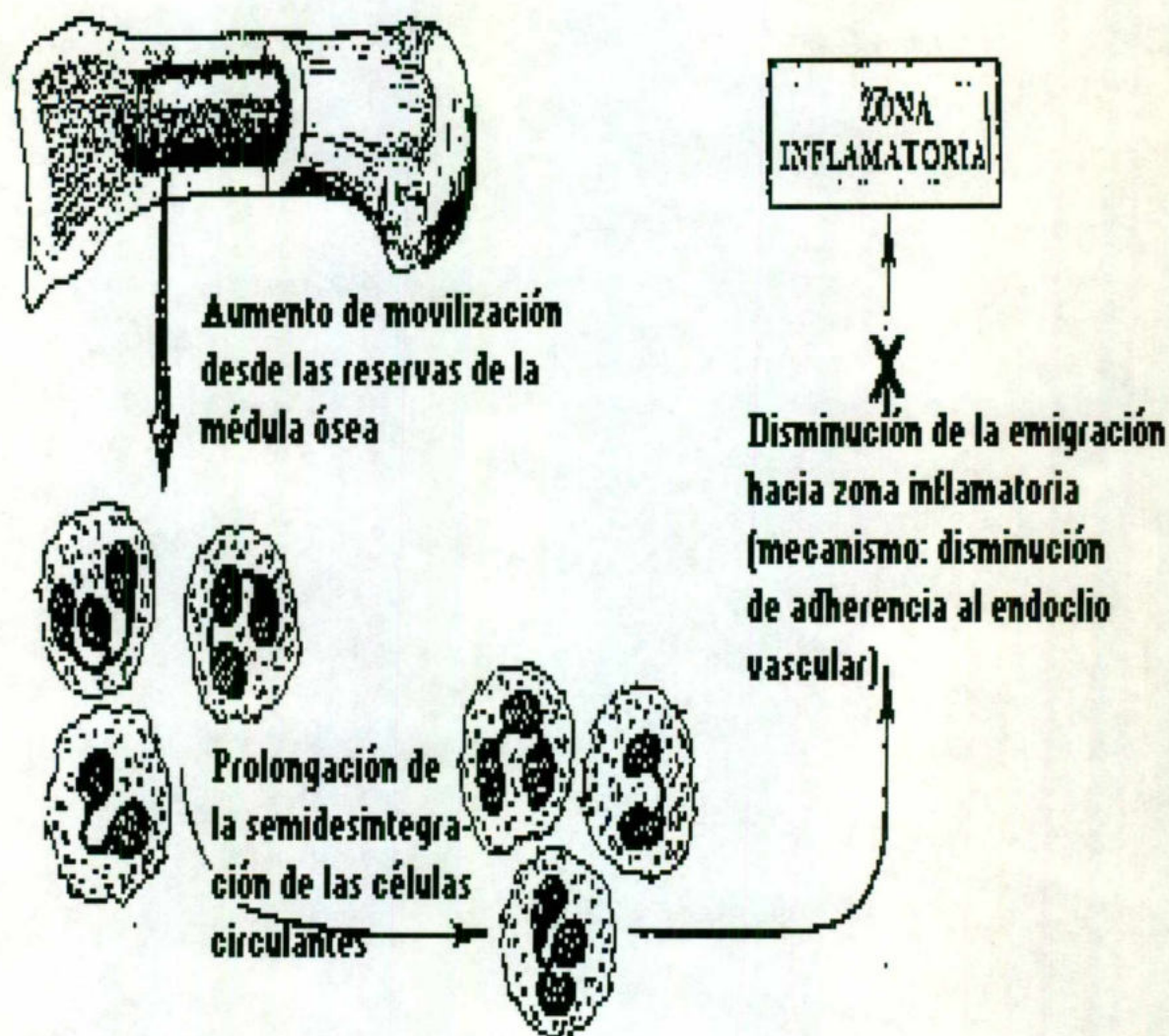


Fig. IV.8. Liberación de neutrófilos jóvenes de la médula ósea hacia la circulación.⁶

Suelen emplearse asociados a FAME en dosis bajas de 5 a 10 mg/día de Prednisona^{26,45} o 4 a 8 mg/día de 6-Metil-Prednisolona, en pacientes en los que no se ha logrado un control satisfactorio de la AR con la asociación de AINE y FAME. Ocasionalmente, en pacientes con brote inflamatorio importante, en los que se inicia tratamiento con FAME, se utilizan corticoesteroides en una dosis aproximada de 10 a 15 mg/día, en espera de que el fármaco de acción lenta comience a ser eficaz. El uso de dosis medias y elevadas de corticoesteroides queda restringido a aquellas artritis reumatoideas de curso grave, acompañadas de síntomas sistémicos y afección visceral.⁴⁹ El enfoque preferido en caso de estas artritis es el de iniciar el tratamiento con dosis de 45 a 80 mg de Prednisona, divididas durante el día en varias tomas, hasta lograr el control de la actividad de la enfermedad. Alcanzado éste, hay que intentar pasar a una sola dosis diaria, y luego gradualmente a una sola dosis en días alternos. En la vasculitis necrotizante se pueden llegar a utilizar 0.5 a 1.0 g de Metil-Prednisolona por vía intravenosa, en forma de pulsos asociados o no a Ciclofosfamida.^{6,26}

La inyección intraarticular intermitente de glucocorticoides es útil si el enfermo tiene un número limitado de articulaciones sintomáticas. Las inyecciones intraarticulares múltiples en las articulaciones que sostienen el peso, deberán evitarse, ya que pueden conducir al aumento de la frecuencia de la artritis degenerativa.^{45,49,51}

Dado que la administración de hormonas esteroides o de sus análogos en dosis farmacológicas logran no sólo efectos antiinflamatorios e inmunosupresores sino también intensos efectos sobre diversas funciones metabólicas; son muchos los peligros y efectos secundarios de estos agentes que deben tenerse siempre presentes cuando se emprende tratamiento con ellos.⁶

Cuando la dosis total de medicamento se disminuye y, hecho más importante, cuando se pasa de dosis diarias divididas a una dosis diaria única o, de preferencia, a dosis única en días alternos, hay relativamente menos efectos secundarios.^{26,45}

En el cuadro IV.8 se señalan algunos de los efectos adversos asociados con el tratamiento corticoesteroide.

Diabetes sacarina
Osteoporosis
Trastornos Psicológicos
Hipertensión
Trastornos de electrolitos
Aumento de susceptibilidad para infecciones
Supresión del eje normal Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal
Hábito corporal cushingoide
Cataratas
Glaucoma
Pancreatitis

Cuadro IV.8. Efectos secundarios adversos del tratamiento diario de corticoesteroides.^{6,49}

Un nuevo fármaco, el Deflazacort, parece producir menor incidencia de osteoporosis y diabetes esteroidea, que son dos de los efectos secundarios más importantes de los corticoesteroides convencionales.²⁶

TIOPURINAS.

Las tiopurinas son compuestos análogos de la hipoxantina que han sido empleados en el tratamiento de la AR, principalmente, la Azatioprina (AZ) y la 6-Mercaptopurina.

La Azatioprina es un derivado nitroimidazólico de la mercaptopurina (6-MCP) antagonista de las purinas y se clasifica como un agente específico de fase; que son primordialmente toxinas de la fase S del ciclo celular.⁴⁵ *In vivo* es inactiva hasta que el hígado la metaboliza y es convertida en el compuesto progenitor, por lo que se emplea cierto tiempo para ser eficaz.

La AZ inhibe la síntesis del DNA, del RNA y de las proteínas, pero si se considera el mecanismo de acción de las tiopurinas sobre esas síntesis a nivel molecular, se pueden plantear numerosas posibilidades: interferencia con las coenzimas, inhibición de enzimas, inhibición de la síntesis *de novo* de las purinas y fijación sobre aminoácidos. Dichas acciones explican la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, pero son también compatibles con otras numerosas acciones celulares que podrían constituir la base de la acción inmunosupresora de las tiopurinas.^{2,26}

El efecto principal de estos agentes es una reducción preferencial de células asesinas naturales (NK) y de células K, que podrían ser las causantes de las reacciones citotóxicas celulares dependientes de anticuerpo. Se ha sugerido que la AZ puede fijarse a los receptores para antígeno en los linfocitos T e inactivarlos. También puede pensarse en otros efectos bioquímicos y otras acciones celulares, tales como la supresión del reconocimiento del antígeno. Tienen poca influencia sobre los linfocitos B. Deprimen la producción de anticuerpos y las reacciones de hipersensibilidad retardada.^{2,26,45}

La AZ se administra por vía oral y los efectos benéficos máximos requieren, por lo general, de tratamiento continuo durante varias semanas. Las dosis empleadas para estos agentes en el tratamiento de la AR oscilan entre 50 mg/día y 150 mg/día. A las dosis habituales (inferiores a 3 mg/kg/día para la AZ en el hombre), no hay depresión de la producción de los anticuerpos. De hecho, hay que administrar dosis del orden de 5 a 6 mg/kg/día para lograr dicha supresión.^{2,26} Numerosos enfermos de AR manifiestan mejoría clínica en su enfermedad con la combinación de AZ y corticoesteroides.

La mayor parte de los pacientes que reciben esta terapia por tiempo prolongado manifiestan por último granulocitopenia y trombocitopenia, pero algunos enfermos desarrollan con rapidez anemia aplásica. La toxicidad sobre médula ósea de las tiopurinas se debe a la supresión de la síntesis de DNA en células en división. La AZ administrada sola, estimula en forma notable el desarrollo de las infecciones virales y de entre las infecciones bacterianas, la tuberculosis y la salmonelosis, o sea, todas las infecciones contra las cuales las defensas inmunitarias hacen intervenir básicamente las células T.²

Sus efectos secundarios son similares a los descritos para otro agente inmunosupresor, el Metotrexato (excepto los neurológicos), que se describen más adelante, así como una mayor incidencia de enfermedades malignas.^{26,45}

AGENTES ALQUILANTES.

La Ciclofosfamida constituye uno de los agentes alquilantes específico del ciclo mitótico empleado extensamente para la inmunosupresión. Según la enfermedad, la Ciclofosfamida parece ser el más eficaz de entre otros agentes citotóxicos (como AZ y Metotrexato) para uso crónico en el hombre porque logra un alto grado de inmunosupresión sin mayores efectos secundarios adversos.^{6,45}

El fármaco es inactivo hasta que es metabolizado por el hígado. Aunque no se ha identificado el residuo activo, se encuentra presente en la circulación por sólo algunas horas después de su administración. Se emplea preferentemente para el tratamiento de las complicaciones sistémicas de la AR: vasculitis y neumonitis intersticial que no responden adecuadamente a los corticoesteroides.²⁶

Se ha comprobado que la Ciclofosfamida en dosis muy elevadas, tiene acción muy intensa sobre prácticamente todos los aspectos de las respuestas inmunitarias mediadas por células y tumorales. Los agentes alquilantes actúan por sustitución de los grupos químicos a nivel de los ácidos nucleicos y las proteínas. Su impacto bioquímico principal es sobre el DNA. Así, los efectos citotóxicos predominantes son debidos a la capacidad del medicamento para entrecruzar el DNA.^{2,26,45} Esta alquilación no necesariamente provoca la muerte o inactivación celular cuando tiene lugar antes de que la célula entre en la fase del ciclo celular de síntesis de DNA. Administrada en el momento de la diferenciación y de la proliferación celular, la Ciclofosfamida puede matar un número importante de células inmunocompetentes que sintetizan el DNA, y de esta manera tener una acción inmunosupresora sumamente franca que puede llegar hasta la destrucción total del clon en cuestión, dando lugar a una tolerancia.² Tanto los linfocitos T como los linfocitos B son susceptibles al efecto de este agente. La selectividad del medicamento para los linfocitos B parece que es la resultante de una velocidad más lenta de su recuperación.^{6,45}

La Ciclofosfamida puede administrarse ya sea por vía oral o intravenosa. La dosis habitualmente empleada es de 2 mg/kg/día. Los efectos inmunosupresores bien comprobados de este agente administrado de manera crónica al hombre en dicha dosis son:

1. Linfocitopenia absoluta de células B y células T.
2. Supresión selectiva *in vitro* de la función de células B.
3. Reducción de valores séricos altos de inmunoglobulinas.
4. Supresión de la respuesta de anticuerpo y de la hipersensibilidad cutánea tardía para un nuevo antígeno.

Sus efectos secundarios son similares a los de otros inmunosupresores, y además puede producir cistitis hemorrágica, toxicidad gonadal y una mayor incidencia de infecciones, así como grados variables de alopecia, fibrosis vesical. Se ha señalado la leucemia como complicación oncogena secundaria del tratamiento de Ciclofosfamida.^{2,6,26}

Otro agente alquilante, el Clorambucil, podría resultar un agente sustituto aceptable de la Ciclofosfamida ya que los principales efectos farmacológicos de ambos medicamentos son semejantes. Los efectos linfocitotóxicos del Clorambucil ocurren a una velocidad lenta, y su potencia como inmunosupresor es considerablemente menor que la Ciclofosfamida.

Aunque tengan el mismo mecanismo de acción por alquilación del DNA y efectos antiproliferativos, se ha observado que los efectos secundarios del Clorambucil son menos numerosos que los de la Ciclofosfamida. Sin embargo, dado que los efectos secundarios en cuestión (alopecia,

cistitis hemorrágica) están ligados al mecanismo de acción propio de los productos, conviene preguntarse si la menor toxicidad del Clorambucil a las dosis empleadas, no se asocia a una actividad biológica menor y en qué medida. No se puede descartar la hipótesis según la cual el tratamiento con Clorambucil a las dosis habituales de 0.1 a 0.2 mg/kg de hecho no constituiría el equivalente de un tratamiento con Ciclofosfamida a 0.5 a 1.0 mg/kg es decir a dosis muy inferiores a las que se suelen usar (2 a 3 mg/kg).^{2,45}

METOTREXATO.

Es un análogo del ácido fólico capaz de inhibir de forma competitiva la Dihidrofolato-reductasa, enzima indispensable para la producción de cofactores que intervienen en la síntesis de RNA y DNA. Pero con la dosis empleada para el tratamiento de la AR y otras formas crónicas no se produce este efecto en los linfocitos estimulados con mitógenos *in vitro*.^{26,45}

En muchas clínicas ha reemplazado a las sales de oro como un fármaco de elección después de los AINE. A pesar de la bien documentada historia natural de la AR, particularmente la progresión de la destrucción de cartilago y hueso.

Aunque puede tener efectos inmunosupresores modestos a las dosis usadas en la AR, el rápido inicio de acción y el pronóstico de recrudescimiento de la enfermedad después de discontinuarlo sugieren que sus propiedades antiinflamatorias contribuyen a su eficacia.^{18,26,51}

Es sabido que el Metotrexato (MTX) inhibe la enzima 5-Aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleotido transformilasa, lo que conduce en último término a un incremento en los niveles de adenosina. Se ha demostrado en modelos murinos de la inflamación que este incremento de adenosina resulta en una disminución de la acumulación leucocitaria y por lo tanto, una disminución de la inflamación.^{12,18} El MTX parece interferir directamente con la acción de las citocinas pro-inflamatorias tales como la IL-1,³³ también disminuye la producción de ésta por los macrófagos en el estudio de la artritis por adyuvante en ratones, e interfiere con la aceleración de la enfermedad inducida por colágeno mediada por la IL-1.

El efecto del MTX sobre la producción de citocinas es particularmente en la AR, ya que los factores como IL-1 y TNF- α tienen un papel importante en la perpetuación de la inflamación sinovial. Dichas citocinas están presentes en las efusiones de articulaciones con inflamación y son derivadas primariamente de macrófagos sinoviales. De este modo, la disminución de estas citocinas en el sinovio, resulta en niveles más bajos de la producción de colagenasa por los sinoviocitos tipo fibroblastos.^{18,33}

La efectividad del MTX es significativa, pero produce escasas remisiones prolongadas. Se ha descrito que la mejoría es dependiente del fármaco, de modo que cuando se retira la enfermedad rebrota. Se observa una disminución de las células CD3+, CD4+ y en las células HLA-DR+ en la membrana sinovial de pacientes tratados con MTX. En las zonas articulares hay disminución de infiltración mononuclear y de la formación de agregados linfoides, disminuyen las metaloproteinasas (colagenasa sinovial y estromelina) que se piensa juegan un papel importante en la destrucción de cartilago y hueso.¹⁸ Se ha demostrado una respuesta clínica sostenida en los pacientes con AR activa bajo tratamiento con MTX, observándose una mejora significativa en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, así como en la duración de la rigidez matutina.^{12,48}

El MTX tiene una biodisponibilidad similar en formulaciones para tabletas, soluciones y de administración subcutánea e intramuscular.¹² La dosis utilizada depende de la respuesta del paciente y oscila entre un mínimo de 7.5 mg/semana hasta 20 a 25 mg/semana,^{11,33} en una sola dosis administrada por vía intramuscular o dividida en tres tomas orales consecutivas separadas por doce horas. Se piensa que con estas dosis su acción es antiinflamatoria. Recientemente se ha descrito el empleo de altas dosis del agente administradas por vía intravenosa (500 mg/m² cada 14 días) en formas de AR de evolución severa.^{26,42,51}

El efecto secundario más relevante es la hepatotoxicidad, que da lugar a elevaciones de transaminasas que pueden conducir a fibrosis.^{12,48} Otros efectos secundarios son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, alteraciones de las mucosas, etc.), neurológicos (cefalea, convulsiones, trastornos emocionales, pérdidas de conocimiento, etc.), dermatológicos (rash maculopapular, alopecia, ulceraciones cutáneas), oligospermia, herpes zoster y otras infecciones oportunistas, con menor frecuencia.^{7,26}

CICLOSPORINA A.

Es un polipéptido cíclico existente en la naturaleza que ha recibido mucha atención como un inmunosupresor prometedor por mostrar un alto grado de selectividad. Este agente contiene aminoácidos N-metilados, lo que le otorga la resistencia al pH gástrico bajo y a las enzimas proteolíticas intestinales. El fármaco es activo sin un metabolismo adicional.^{31,45}

Ha sido usada extensivamente en trasplantes de órganos y en enfermedades reumáticas. Parece ser eficaz en la AR ya que los pacientes responden a la Ciclosporina corrigiendo anomalías de la inmunidad celular asociadas con la enfermedad.

La Ciclosporina se une a proteínas citosólicas llamadas inmunofilinas. Las inmunofilinas funcionan en la transducción de señales citoplásmicas, participando en el enlace entre los eventos de activación asociados a la membrana y los subsecuentes procesos nucleares resultantes de la activación de genes. Este fármaco inhibe esa función. La inmunofilina que se une a la Ciclosporina es denominada Ciclofilina.³¹

Su actividad inmunosupresora se basa en su capacidad para inhibir la producción de IL-2 por los linfocitos T cooperadores. De este modo bloquea las respuestas proliferativas que dependen de dichas células; es decir, la inmunidad humoral y celular a antígenos que dependen de células T.^{2,26,38} También se afecta la actividad de células NK debido a su dependencia de la producción de IL-2. Algunos estudios sugieren que a dosis bajas o muy altas, la Ciclosporina A puede actuar como bloqueador de los receptores linfocíticos para el factor de crecimiento de las células T (FCCT), esta linfocina es importante para la expansión proliferativa de las células sensibles al antígeno.

Los efectos sobre las respuestas humorales son variables, pero generalmente suprime la producción de anticuerpos contra los antígenos timo-dependientes. Deprime de forma mínima la hematopoyesis; por lo tanto, los pacientes tratados no se vuelven neutropénicos o trombocitopénicos.^{2,45}

En la AR su empleo produce una mejoría de los parámetros clínicos, pero sin que mejoren de forma significativa los datos analíticos. Evidencia radiológica en pacientes tratados con Ciclosporina A muestran cambios clínicamente importantes en el número de articulaciones sensibles e inflamadas y

dolorosas, en la duración de la rigidez matutina, se encontró también una disminución en las erosiones articulares. Bajo estas observaciones en diversos estudios se ha reportado al fármaco como un agente que previene la destrucción articular y del hueso en la AR; esto probablemente debido a la disminución de la inflamación articular local.¹⁹

Se han usado dosis bajas para tratar la AR, comenzando en 2.5 mg/kg e incrementando hasta que un efecto clínico satisfactorio sea observado (dosis media de 3.8 mg/kg). Otra terapéutica potencial sugerida en artritis crónica es la de una dosis de 5 a 10 mg/kg/día.^{19,31}

En adición a la toxicidad renal, efecto secundario más común, puede observarse una incidencia aumentada de linfomas, disfunción hepática (incluyendo necrosis y colestasis), hiperplasia gingival, temblor, hirsutismo y cambios importantes en las facciones de los niños. Todos ellos relacionados con las dosis.^{2,31,45}

TERAPIAS RADICALES Y BIOLÓGICAS.

Como se ha mencionado, el sistema inmune está regulado por una compleja red de interacciones celulares y hormonales. Las terapias inmunosupresoras comunes son no-específicas en sus efectos sobre dicho sistema y puede dejar a los pacientes comprometidos inmunológicamente. El objetivo en el desarrollo de nuevos agentes antirreumáticos será el incrementar la especificidad del efecto sobre el sistema inmune y reducir la toxicidad resultante de la inmunosupresión general.³¹

Las terapias radicales como la plasmaféresis, linfagéresis y la irradiación linfoide total mantienen actualmente indicaciones escasas y muy individualizadas. Sin embargo, las terapias biológicas constituyen una vía prometedora en la investigación actual. El conocimiento de las moléculas que median la presentación de antígeno, las que aparecen como respuesta a dicha presentación, y las que facilitan el acceso de las células inflamatorias a la membrana sinovial, permiten mediante anticuerpos monoclonales y péptidos sintéticos bloquear de forma más específica que con los fármacos empleados hasta la actualidad (cuadro IV.9). Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos tratamientos son aún experimentales, y que se carece de estudios a largo plazo en los que se constata la ausencia de niveles importantes de anticuerpo anti-ratón en los pacientes.²⁶

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1.- Marcadores de activación.2.- Receptores y componentes del complemento.3.- Receptores Fc.4.- Citocinas y sus receptores.5.- Antígenos de Histocompatibilidad.6.- Estructuras de la región variable sobre anticuerpos y receptores de células T.7.- Moléculas de la superficie celular que rigen la adhesión leucocitaria.8.- Antígenos iniciadores de la enfermedad.9.- Factores de crecimiento. |
|---|

Cuadro IV.9. Algunos blancos potenciales para la intervención inmuno-específica en las enfermedades reumáticas.^{31,33}

TERAPIAS BIOLÓGICAS.

Basado en los conocimientos constantemente en aumento de los mecanismos que conducen a la destrucción tisular en enfermedades reumáticas autoinmunes, un número creciente de productos biológicos han sido usados o están bajo investigación, especialmente para el tratamiento de AR. Así, anticuerpos monoclonales (AcM) para moléculas de superficie celular tales como CD4, inhibidores de los receptores, y receptores solubles, además de AcM contra citocinas tales como TNF- α ya han sido aplicados.^{23,31}

Anticuerpos.

Las preparaciones con anticuerpos pueden ser administradas por sus efectos antígeno-específicos.

1. Anticuerpos Monoclonales:

En las pruebas de enfermedades reumáticas autoinmunes, los AcM han sido aplicados contra antígenos de activación incluyendo CD4, CD5, CD7, CD25, CD52. De entre ellos, el AcM anti-CD4 es el que mayormente se ha aplicado.

El marcador de superficie celular CD4+, define a las células T inductoras-cooperadoras. Este subgrupo de linfocitos parece ser blanco lógico para las terapias antirreumáticas inmunomoduladoras.^{23,24,44} La molécula CD4 está involucrada en el reconocimiento del antígeno HLA clase II.

La proporción de células CD4 está aumentada en los pacientes con AR y otras enfermedades reumáticas. La administración de anticuerpo anti-CD4 en modelos experimentales de enfermedades reumáticas inhibe dramáticamente el desarrollo de la enfermedad. Su utilidad potencial, sin embargo, está balanceada con respecto a la respuesta del huésped al anticuerpo administrado.

El anticuerpo es administrado por vía intravenosa con reconocida eficacia y escasos efectos secundarios. La inyección de anti-CD4 conduce a una disminución inmediata en el número de leucocitos circulantes, la cual es seguida por un efecto de "rebote" dentro de las 24 horas. La cuenta normal de monocitos se recupera dentro de 14 días. Una explicación a esta deplección es que las células cubiertas con anticuerpo son atrapadas en el sistema fagocítico mononuclear.^{23,31}

Sin excepción, todas las pruebas publicadas en las cuales dosis múltiples de anti-CD4 fueron aplicadas en pacientes con AR resultaron en una disminución de la actividad de la artritis que duró por varios meses. Se han reportado respuestas clínicas significativas en pacientes tratados con a 50 mg/día por 5 días, en quienes aumentó considerablemente la movilidad en las articulaciones.^{23,44}

Entre los mayores cuidados respecto a la administración de anticuerpos está el desarrollo de condiciones tipo "enfermedad del suero" resultante de la deposición de complejos inmunes que contienen el anticuerpo administrado. Adelantos en procesos bioquímicos han conducido a la producción de preparaciones puras de anticuerpos, con lo cual ha disminuido significativamente la respuesta del huésped al anticuerpo administrado.^{26,31} Los efectos adversos son escasos e incluyen principalmente urticaria y fiebre.

En estudios constantes sobre la efectividad del tratamiento con inmunocombinados anti-CD5 en pacientes con AR, se observa que los efectos asociados al tratamiento se producen tanto en poblaciones de células B y de células T portadoras del antígeno CD5. Los datos sugieren que el tratamiento con

anti-CD5 es sólo de valor limitado en pacientes con AR, y sólo en aquellos en un estado inicial de la enfermedad. Además, el anticuerpo humano anti-ratón y la respuesta observada podrían interferir con la eficacia del tratamiento.

Recientes estudios en ratones demuestran que la terapia con anti-CD5 disminuye la severidad de la enfermedad establecida (en 60% de los ratones tratados) en artritis inducida por colágeno tipo II.^{23,25}

El anticuerpo anti-CD5 ha sido también conjugado con la cadena A de ricina para producir una inmunotoxina. Este conjugado inactiva las células portadoras del antígeno por inhibición de la síntesis proteica. En diversas pruebas clínicas, arriba del 75% de los pacientes con AR tuvieron un adelanto clínico significativo que sobrepasó a la supresión de las células T CD5+. La inmunogenicidad de la mitad tóxica del inmunocombinado es un problema importante del uso de inmunotoxinas.

Otro blanco de la terapia con anticuerpos monoclonales son indudablemente las moléculas de adhesión, que juegan un papel importante en la formación del pannus sinovial en la AR. Usando AcM, se ha demostrado la presencia de la **Molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1)** en la zona cartilago-pannus.^{25,44} Estos y otros previos hallazgos inspiraron las pruebas de AcM contra ICAM-1.

Estas moléculas de la superficie celular son mediadoras de la interacción intercelular heterotípica que rige no sólo la adhesión celular y la circulación, sino también la activación celular. Dado que dichas moléculas llevan a cabo tal papel crucial en la iniciación y propagación de reacciones inflamatorias, las terapias dirigidas a los receptores de adhesión podrían ser anticipadas para modular las respuestas inflamatorias. La interferencia con dichos receptores y su función podría además inducir tolerancia a antígenos artritogénicos, y además alcanzar la mitigación a largo término de la actividad de la enfermedad.

Se ha demostrado que la molécula ICAM-1 está expresada en altas concentraciones en el sinovio reumatoideo, y que las concentraciones séricas de dicha molécula circulante, presumiblemente difundidas de la superficie de las células, están aumentadas en pacientes con AR.^{25,38}

El mecanismo de acción de esta terapia no ha sido bien definida. Los datos sugieren que la administración del AcM puede causar una alteración en la recirculación linfocitaria. La ICAM-1 está expresada por una variedad de tipos celulares, incluyendo células endoteliales, células presentadoras de antígeno y células T activadas. El razonamiento para el uso de anti-ICAM-1 fue el inhibir la función de la ICAM-1 sobre las células endoteliales del sinovio inflamado, de modo que las células T serían inhibidas para el acceso a este sitio. Alternativamente, el anti-ICAM-1 puede haber ejercido un efecto inmunomodulador por interferir con la interacción de las células T y las células presentadoras de antígeno en el sitio de la inflamación.

Así como con otras terapias inmunomoduladoras, el anti-ICAM-1 podría tener mayor oportunidad para inducir remisión en enfermedades autoinmunes como la AR cuando son administradas a pacientes con un inicio reciente de la enfermedad. En diversas pruebas se observó una mejoría significativa en los índices de articulaciones inflamadas y dolorosas, así como en la rigidez matutina. No se observaron cambios significativos en FR sérico o en el grado de sedimentación eritrocitaria.

Los efectos secundarios comúnmente observados son cefalea, fiebre, náuseas, vómito, urticaria y alergia cutánea pasajera durante la terapia.^{23,24}

2. *Anticuerpos Policlonales:*

Las terapias que utilizan anticuerpos policlonales pueden agruparse en 3 grupos diferentes: preparaciones de Gamma-globulina para administración intravenosa, Gamma-globulinas eluidas de placenta, globulinas antilinfocitos.

Durante varios años, el uso de **inmunoglobulinas intravenosas (IgIV)** se ha sugerido para más de 35 enfermedades asociadas a inmunopatología, incluyendo la AR, enfermedad de Still, AR juvenil, LES, vasculitis, etc.

El alto costo de tales tratamientos podría ser una limitación importante para su uso práctico. Las IgIV están constituidas de IgG normal obtenida a partir de grandes pools de plasma de más de 25,000 donadores sanos. Estas preparaciones contienen más de 95% de IgG monomórfica con las mismas subclases proporcionales de aquéllas en el suero normal. La vida media de estas preparaciones es de 21 días. Contienen también pequeñas cantidades de IgA, IgM y agregados de IgG dependientes de Fc. Las IgIV contienen arriba de 30% de dímeros $F(ab')_2$ - $F(ab')_2$. Son obtenidas por fraccionamiento con etanol frío, seguido por separación cromatográfica o ultrafiltración. Los métodos de preparación excluyen o inactivan los virus de hepatitis y VIH. Debido al gran número de donadores, estas preparaciones tienen una amplia actividad de anticuerpos dirigidos contra antígenos externos, antígenos propios (autoanticuerpos naturales), y autoanticuerpos (anticuerpos antiidiotipo).

Se han propuesto varios mecanismos de acción para explicar el efecto inmunomodulador de las preparaciones con IgIV en algunas enfermedades autoinmunes. El mecanismo de acción no es necesariamente el mismo para cada proceso; se sugiere que los mecanismos de los efectos a corto y largo término son diferentes. Podrían estar implicados los mecanismos dependientes de la región Fc y V. El bloqueo pasajero de los receptores Fc sobre las células fagocíticas podría explicar algunos de los efectos a corto término de IgIV.³¹ La IgIV puede también modular la liberación y síntesis de algunas citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF- α) que están asociadas con la liberación de el inhibidor natural de la IL-1; las anti-citocinas naturales presentes en dichas preparaciones pueden también unirse a las citocinas presentes en la sangre del paciente. Otros posibles mecanismos dependientes de Fc incluyen la inhibición de componentes del complemento hacia los blancos y cambios en la estructura y solubilidad de complejos inmunes que pueden ser disminuidos en la sangre después del tratamiento. En enfermedades autoinmunes, el efecto a largo término de las preparaciones podría ser explicado por una modulación de clones autorreactivos de células B y células T.^{23,41} Sólo dos estudios detallados de la terapia en la AR han sido reportados. Se observa mejoría después de una segunda infusión en el número de articulaciones inflamadas y una disminución en la duración de la rigidez matinal. Se presentó una recaída de la enfermedad 3 meses después de terminado el tratamiento.

Las dosis administradas son, ya sea 0.4 kg/día en una infusión lenta repetida por 4 o 5 días o 1 g/kg/día por 2 días. Algunas veces la terapia consiste de una infusión cada mes. La tolerancia es buena. Los efectos adversos han sido reportados en menos del 5% de los casos y son generalmente moderados, incluyendo fiebre, escalofríos, mareos, náuseas, cefalea y rash. La anafilaxia es rara.^{33,41}

La observación de mejoría de la AR durante el embarazo y la frecuente recaída siguiente al parto ha conducido al estudio del efecto inmunomodulador de las inmunoglobulinas placentarias, las cuales tienen diferentes propiedades de las inmunoglobulinas plasmáticas. Las **Gamma-globulinas eluidas de placenta (PEGG)** son eluidas en pH ácido a partir de grandes pools de placenta humana. Contienen principalmente IgG (98 a 99%) y trazas de IgA.^{31,41}

El mecanismo de acción de estas preparaciones es desconocido. Sin embargo, algunos datos favorecen a los aloanticuerpos contra antígenos HLA clase II. Recientemente, una glicoproteína pequeña con una fuerte acción inmunodepresora fue descrita en placentas humanas.^{38,41}

In vitro, bloquean la estimulación celular en la reacción de cultivo de linfocitos a baja concentración (25 a 100 µg por 10⁶ células/ml). Otras inmunoglobulinas que provienen de sangre placentaria tienen propiedades similares sobre la misma reacción pero a concentraciones altas (1,000 a 2,000 µg por 10⁶ células/ml).

Pacientes con AR severa han sido tratados con PEGG (1,500 µg en perfusión por 7 días al mes), observándose buenos resultados en 62% de los casos. Los resultados positivos aparecen rápidamente dentro de una semana de tratamiento y, el efecto puede ser mantenido por años. La inyección de los anticuerpos aumenta la respuesta de linfocitos hacia mitógenos y alteran las poblaciones circulantes de estos linfocitos.

La tolerancia al tratamiento es buena. Se observa una disminución estadísticamente significativa de los parámetros clínicos (dolor, rigidez matinal, número de articulaciones inflamadas, etc.). No se han discontinuado los tratamientos por efectos adversos.^{31,41}

Aunque la administración de anticuerpo específico está dirigido a la supresión de sólo ciertas células específicas sensibles al antígeno, el empleo de **Globulinas antilinfocitos** intenta producir la inmunosupresión indiscriminada.

Las globulinas antilinfocitos son purificadas a partir del suero de un animal inmunizado con linfocitos humanos (principalmente timocitos o linfocitos del conducto torácico).

La selección de un régimen terapéutico es frustrado por el hecho de que el mecanismo de acción del suero antilinfocítico está mal entendido. No hay datos definitivos que expliquen todos los efectos que los sueros potentes son capaces de producir. La selección del régimen debe ser dictada por lo que se sabe acerca de la eficacia, en términos de título, citotoxicidad y efectos sobre la respuesta inmunitaria, de un lote particular del suero.^{31,45}

Las globulinas antilinfocitos pueden actuar básicamente mediante dos mecanismos: por una parte y principalmente mediante el agotamiento de células T y por otra parte, mediante la inactivación de los receptores de reconocimiento de los linfocitos.

1. Agotamiento de células T: Estos anticuerpos inducen linfocitopenia y un agotamiento linfocitario en los órganos linfoides que tiene lugar exclusivamente en las áreas timo-dependientes. Parece que el mecanismo principal de eliminación de los linfocitos sea opsonización en el hígado con participación de los 4 primeros factores del complemento y, por depuración de los linfocitos por el sistema reticuloendotelial.

2. Inactivación de los receptores de superficie: El recubrimiento de los linfocitos con los anticuerpos impide que los receptores de reconocimiento hagan contacto con el antígeno.

Se observa como principal efecto adverso de esta terapia a la "enfermedad del suero" en una alta proporción de pacientes que reciben el tratamiento.^{2,31}

Citocinas.

Muchas de las hormonas fisiológicas que regulan el sistema inmune han sido elucidadas, y su papel en la homeostasis y la enfermedad están siendo activamente estudiadas. Estas proteínas son denominadas colectivamente *citocinas*. Este apelativo incluye interleucinas, interferones y factores de crecimiento.

Las acciones de las citocinas no están restringidas a los sistemas inmune y hematopoyético. Pueden verse influidos por estas citocinas inmunorreguladoras, el hígado, el sistema musculoesquelético, la piel, etc.

Dado que las citocinas representan un importante modo de interacción entre las células inmunes, aparecen como blancos lógicos para la intervención inmune. En las enfermedades reumáticas, se ha enfocado una particular atención sobre las citocinas responsables de la inducción de la inflamación, tales como IL-1, TNF, y más recientemente las "intercrinas".^{31,44}

1. Interleucina 1 (IL-1) y Factor de necrosis tumoral (TNF):

Estas dos citocinas se revisan juntas debido a que tienen muchos efectos en común. Ambos son importantes mediadores en la generación de la respuesta inflamatoria. Ambos son productos de las células mononucleares, aunque la IL-1 puede ser también secretada por otros tipos celulares.

En la respuesta inmune, la IL-1 tiene un importante papel en la actividad de células T siguiente a la presentación del antígeno. Varios tejidos blanco, incluyendo células endoteliales y sinoviales responden mediante secreción de prostaglandinas. Muchas de las actividades de la IL-1 tienen un papel principal en la generación y persistencia de la respuesta inflamatoria observada en enfermedades reumáticas. Fármacos antirreumáticos, tales como Dexametasona, inhibe los efectos de esta citocina. Estos hallazgos sugieren que inhibidores específicos de la IL-1 pueden ser útiles terapias antirreumáticas.

La administración de una combinación de anticuerpos anti-IL-1 α y anti-IL-1 β antes del inicio de artritis inducida por colágeno tipo II previene el desarrollo de la enfermedad. Efectos *in vitro* de interés reumatológico incluyen inhibición de las alteraciones del cartílago erosionado inducidas por la IL-1, disminución de la respuesta de condrocitos y de la síntesis de proteoglicanos.³¹

Las múltiples actividades biológicas del TNF han provocado que este reciba dos nombres diferentes: TNF y caquectina. Ambos nombres son todavía usados en la literatura, aunque TNF es el favorecido (la citocina es oficialmente denominada TNF- α para diferenciarlo de la citocina relacionada TNF- β o linfotóxina). Como el nombre lo implica, el TNF resulta en la muerte de blancos tumorales, en la caquexia observada en estados avanzados de cáncer y en ciertas infecciones. Otros efectos incluyen activación de neutrófilos y la inducción de actividad procoagulante endotelial.

La demostración de que el TNF puede estimular la resorción de hueso e inhibir su formación a través de la activación de osteoclastos sugiere que esta citocina juega un papel importante en la patogénesis de la AR. Además de su papel como agente proinflamatorio, el TNF puede también modular la respuesta inmune. La exposición crónica a TNF- α altera la función de los linfocitos T activados, dañan la producción de IL-2, IL-10 e interferón-gamma (IFN- γ).

Por estas razones se inició en la búsqueda de un tratamiento potente anti-TNF- α . La administración de anti-TNF- α quimérico provocó respuestas benéficas en pacientes con AR,^{23,44} principalmente sobre el número de articulaciones inflamadas y en el nivel de proteína C reactiva en suero. El anticuerpo contra TNF- α reduce la producción de varias sustancias inflamatorias en las células sinoviales reumatoides y restaura la respuesta proliferativa linfocítica a diferentes antígenos.

La administración del anti-TNF- α se realiza mediante infusiones parenterales de 1 o 10 mg/kg (siendo la dosis más efectiva la de 10 mg/kg).

Datos experimentales han demostrado una potente actividad inmunomoduladora de un receptor soluble del TNF- α . Los pacientes con AR tratados con diferentes dosis de dicho receptor tuvieron

mejoría significativa principalmente con el decremento del grado de sedimentación eritrocitaria, del número de articulaciones inflamadas y en la rigidez matutina.

Tomando juntos todos los datos disponibles sobre la terapia con TNF- α , esta parece ser el más importante y prometedor blanco para el tratamiento antiinflamatorio en AR, posiblemente en combinación con terapias anti-células T.^{23,31}

2. Interferones:

Este grupo de materiales, descubierto como un resultado de su actividad antiviral, tiene también efectos antiproliferativos e inmunomoduladores.

Hay tres clases diferentes de interferones: IFN- α , - β y - γ . Las clases alfa y beta están estructuralmente relacionadas, se unen a los mismos receptores celulares y tienen efectos antivirales pronunciados. El IFN- γ , producto de las células T activadas, es notorio por su efecto inmunomodulador, además de sus efectos antivirales.

La administración de IFN- γ con inmunización conduce a un aumento antígeno-específico de la respuesta inmune. La proliferación de fibroblastos sinoviales se ve aumentada por esta citocina. Se ha observado que el tratamiento de ratones con dicha citocina puede agravar la artritis inducida por colágeno.

Así, hay pocas razones teóricas para creer que el IFN- γ sería efectivo en enfermedades reumáticas y este podría, de hecho, empeorar el proceso de la enfermedad. Pero bajo estas expectativas, hay reportes que sugieren mejora en la AR de pacientes bajo tratamiento con dicho agente.

El mecanismo de acción de esta citocina en la AR no está bien establecido. La administración de la citocina en pacientes con AR ha resultado en una disminución del número de células B circulantes y en un aumento de la expresión del HLA-DR sobre monocitos circulantes, pero ningún otro cambio importante se ha observado en otros grupos de células inmunorreguladoras.

El IFN- γ puede limitar la degradación tisular por inhibición de la producción de colagenasa por los condrocitos articulares (inducida por la IL-1). Los efectos antiinflamatorios pueden resultar de los números disminuidos de PMN's circulantes observados durante el tratamiento con IFN- γ .^{23,31}

3. Otras citocinas:

El papel de la IL-2 en la patogénesis y tratamiento de enfermedades reumáticas no está bien definido. Un defecto en la producción y respuesta a IL-2 ha sido postulado en humanos y animales experimentales con condiciones reumáticas. Se encontró un inhibidor de esta citocina en fluido sinovial reumatoide.^{26,31}

La administración de IL-2 puede también tener un efecto benéfico sobre el curso de la enfermedad dadas sus propiedades antiinflamatorias.

Dado que la IL-2 es un factor necesario en el mantenimiento de la activación de las células T y que se observa una inapropiada actividad de dichas células en enfermedades reumáticas, la inhibición de la IL-2 o de las células que responden a esta citocina es también una terapéutica potencial. Una ruta alternativa para eliminar células que expresan un receptor a IL-2 es el uso de una molécula quimérica IL-2-toxina. Tal inmunotoxina ha sido usada *in vivo* para inactivar la respuesta de células T a antígenos específicos.^{23,38}

La IL-10 tiene una actividad antiinflamatoria e inhibidora de la síntesis de otras citocinas. En un estudio de AR, se encontró que la IL-10 fue producida espontáneamente en cultivos de membrana sinovial, sugiriendo un papel importante en el sinovio como regulador de la producción de citocinas inflamatorias. El hallazgo de que esta citocina inhibe la producción de TNF- α y de IL-1 β en cultivos de membrana sinovial reumatoide, aumenta la posibilidad adicional de una nueva estrategia terapéutica para enfermedades articulares inflamatorias.^{23,31}

Aplicación de antígenos.

El uso de antígeno específico como método para la inducción de la supresión en el humano, ha sido empleado fructíferamente durante muchos años para la desensibilización contra alérgenos. La capacidad de un antígeno determinado para inducir un estado inmunosupresor depende de muchos factores. Estos incluyen la naturaleza química del antígeno, el tamaño molecular, la vía de administración y la naturaleza de la respuesta inmunitaria que va a ser afectada.^{2,45}

La inducción de tolerancia por vía oral es una técnica que involucra la administración oral a un paciente del tipo de proteína que está fomentando el ataque autoinmune. El organismo no monta una respuesta hacia antígenos presentados por esta vía, por obvias razones. Recientemente, algunos investigadores han aislado un tipo de célula inmune, una célula T CD4 que parece ser responsable de la tolerancia oral. Después que estas células T particulares son presentadas con el antígeno en el intestino, salen por vía de los nódulos linfáticos mesentéricos y se mueven hacia la periferia. Cuando estas células encuentran la misma proteína en un sitio específico (por ejemplo, en el sinovio de pacientes con AR), se detienen en aquel sitio y comienzan a liberar citocinas que inhiben la respuesta inflamatoria.

Se ha demostrado así que la artritis inducida por colágeno tipo II podría ser suprimida por la administración oral del colágeno tipo II; o por la inyección de los péptidos correspondientes a epítopes inmunogénicos de la molécula de colágeno.^{31,47}

La administración oral con esta proteína a pacientes con AR parece reducir la frecuencia, severidad y duración de los episodios inflamatorios. Incluso algunos pacientes, en pruebas clínicas, han experimentado una remisión completa.

El mecanismo de acción de esta terapia todavía no está completamente entendido. Algunos reportes indican una tolerancia preferencial de células T pero no de células B después de la administración del antígeno. Además, algunos clones que regulan activamente la respuesta inmune *in vivo* podrían ser estimulados.

La ventaja de esta terapia es su seguridad. Las proteínas ingeridas son no tóxicas y pueden ser prescritas muy temprano en el curso de la enfermedad, prevenir la progresión de la enfermedad y el deterioro inevitable. Además, las formulaciones son administradas fácil y convenientemente, lo cual promueve una posible terapia de largo término.^{23,47}

TERAPIAS RADICALES.

Intercambio Plasmático y Plasmaféresis.

El advenimiento de los separadores mecánicos de las células sanguíneas ha llevado a la introducción del intercambio plasmático y la plasmaféresis como medios potenciales para tratar algunos trastornos relacionados inmunológicamente. Estos instrumentos funcionan removiendo continuamente y centrifugando grandes cantidades de sangre; los elementos celulares regresan entonces al paciente. El plasma que contiene los autoanticuerpos o los complejos inmunitarios tóxicos es descartado y el volumen sanguíneo se restaura con expansores de volumen (por ejemplo, plasma fresco congelado, albúmina al 5%). Un procedimiento de intercambio plasmático típico reemplazará 50 a 60% del volumen plasmático.

Típicamente, esta forma de tratamiento se reserva para el manejo de pacientes con trastornos inmunológicos graves, por lo general durante las exacerbaciones agudas. Estudios no controlados sugieren que esto puede producir respuestas clínicas impresionantes en una diversidad de trastornos, en los que se incluye la AR.

La principal ventaja del intercambio plasmático es su capacidad para disminuir rápidamente las concentraciones séricas de los factores patógenos. Debido a su localización intravascular predominante, la IgM se elimina con más eficacia que la IgG, la cual se distribuye en los espacios extracelulares. Así, la mejoría en intercambio plasmático se debe a la restitución de factores deficientes.

En la plasmaféresis, que consiste en tomar la sangre, separar y desechar el plasma y regresar el paquete globular al paciente; la mejoría se debe a la eliminación de mediadores de lesión tisular. La plasmaféresis terapéutica se ha usado en numerosas enfermedades en las que se sospecha o se ha comprobado una anomalía inmunológica. Se ha observado beneficio en la AR para los casos de vasculitis intensa.^{2,31,38}

Dado el alto costo de estas terapias y los modestos efectos clínicos es poco probable que jueguen un papel significativo en el tratamiento de enfermedades reumáticas.

Radiaciones.

La supresión de la respuesta inmunitaria ocurre también cuando los animales o los humanos están sujetos al stress consecutivo, a la manipulación quirúrgica o a la radiación con rayos X o rayos γ .

En los modelos experimentales en animales, la radiación con rayos X ha sido usada desde hace tiempo para suprimir las respuestas inmunitarias o para el estudio de las células linfocíticas requeridas para el desarrollo de las respuestas inmunitarias. La suma de evidencia indica que la mayor parte de los linfocitos son sensibles a los rayos X, induciéndose así linfocitosis profunda en los órganos linfoides y en la circulación general y supresión de la mayor parte de las funciones especializadas en la respuesta inmunitaria.⁴⁵

El resultado de una radiación ionizante (X o γ) sobre tejidos vivos, es la formación de radicales libres reactivos dentro de las células que actúan vigorosamente y dañan macromoléculas biológicamente importantes, especialmente DNA. Estos efectos frecuentemente dañan la reproducción celular. Las células en división rápida tales como las del sistema inmune, médula ósea y epitelio intestinal son preferentemente afectadas. Bajas dosis de radiación pueden "matar" selectivamente ciertas subpoblaciones de células T y B.³¹

1. Irradiación Linfoide Total (TLI):

Consiste en la irradiación selectiva del conjunto de los órganos linfoides con protección de la médula ósea. Este procedimiento causa supresión prolongada de la función de linfocitos T. En varios modelos animales se ha inducido remisión de enfermedades autoinmunitarias. También se ha usado en el hombre y es paliativo parcial (alrededor de 25%) en muchos enfermos de AR intratable o nefritis grave de lupus.²

Aún se desconoce en gran parte cuáles son los mecanismos de la acción inmunosupresora de la TLI, pero es posible que, después de la irradiación, estos mecanismos actúen mediante la regeneración preferencial de células T supresoras que vendrían a inhibir las reacciones inmunológicas.

Los efectos inmunológicos de TLI han sido bien estudiados en humanos con enfermedades reumáticas. Los efectos sobre el sistema inmune celular incluyen un período largo de linfopenia con supresión específica de la subpoblación de células T CD4+, respuestas disminuidas de células T a los aloantígenos, linfocitosis de células B e inhibición de la secreción de interleucinas.^{31,45} Estos cambios persisten por años después del tratamiento; sin embargo, en AR la inmunosupresión dura más tiempo que el efecto clínico.

La TLI puede inducir también un defecto específico en la respuesta de las células B a las células T cooperadoras. Los efectos sobre el sistema inmune humoral son más variados. Los títulos de anticuerpos contra difteria y toxoide tetánico disminuyen significativamente, pero los anticuerpos contra polisacáridos pneumocócicos se observan sin cambio. El factor reumatoide y los niveles de complemento no se ven afectados en pacientes con AR que siguen el tratamiento.

Es posible extender la duración del efecto del TLI por el uso de Prednisona o Metotrexato.

Una mejoría significativa en la actividad de la AR resulta de la TLI en dosis de 2000 a 3000 rads. Sin embargo, se han reportado serios efectos adversos. Notablemente entre estos están las complicaciones infecciosas. La toxicidad está relacionada con la dosis, dado que las peores consecuencias se han observado en los estudios que usan 3000 rads. La TLI con dosis mucho menores de radiación (750 rads) puede tener un efecto antiartrítico tan potente como las dosis más altas de radiación.

Los efectos secundarios graves son neutropenia, trombocitopenia, pericarditis y pleuresía, y pueden limitar el uso potencial de TLI a casos graves.^{2,31,38}

2. Láser de baja energía:

Cuando a pesar del tratamiento convencional, las manifestaciones clínicas continúan, se han utilizado recursos terapéuticos considerados como experimentales tales como la TLI y el empleo de radiación láser "blanda" o "suave".

En reumatología este tipo de radiación "blanda" se ha aplicado en el tratamiento de padecimientos degenerativos como la osteoartritis, tratando de mejorar la degeneración del cartílago sin efectos satisfactorios, y en la AR del adulto, presentando algunos pacientes reactivación de su cuadro inflamatorio y otros mejoría del dolor articular y la fuerza de prensión. Atribuyendo su éxito a cambios biofísicos en el sitio de la aplicación, como son la vasodilatación con la subsecuente acción antiflogística, antiedematosa y estimulante del metabolismo celular. El alivio del dolor se cree que se deba a la liberación de endorfinas y encefalinas del cerebro, glándulas adrenales y otras áreas del organismo, así como la inmunosupresión relacionada con la estimulación de los linfocitos T supresores, lo que disminuiría la sobreactividad de los linfocitos B.

Estudios *in vitro* sobre el efecto de esta terapia han demostrado un cambio en el metabolismo de células en cultivo que indica un posible efecto inmunomodulador del láser de baja energía. Sin embargo, *in vivo* las propiedades específicas del láser cambian rápidamente después de penetrar la piel, lo cual hace que el efecto específico del láser sobre las células sea dudoso.²²

El láser "blando" infrarrojo, como se ha empleado en la mayoría de las pruebas, es capaz de penetrar aproximadamente 0.4 mm de profundidad sin daño tisular, ni incremento en la temperatura local: descomponiéndose la cantidad total de radiación que penetra en porciones que se reflejan, absorben, transmiten y dispersan; postulando su efecto, a un aumento significativo en el número de cargas negativas sobre la superficie celular, y específicamente en los linfocitos tal vez no a un efecto directo en ellos, sino a la influencia sobre uno o más de los factores que inducen su estimulación.

Los resultados de la aplicación del láser al comparar la valoración inicial y final de los parámetros considerados en diferentes estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas. A la luz de dichas observaciones puede concluirse:

1. La radiación láser "blanda" no ha mostrado utilidad para reducir las manifestaciones flogóticas articulares de la mano en diferentes grupos de pacientes con AR.
2. Aún no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la radiación láser "blanda" en este y en otros padecimientos reumáticos crónicos.
3. Al parecer, este tipo de radiación carece de efectos secundarios locales y sistémicos.
4. Mientras no existan otras evidencias del modo de acción y sobre su utilidad clínica, el uso de este recurso en AR es cuestionable.

Durante el tiempo de aplicación de esta terapia no se observan efectos secundarios, como rubor, parestesias, hiperpigmentación local o aumento del dolor y quemaduras, como los reportados con la radiación "caliente".^{22,40}

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

No hay duda que el enfermo reumático se ha beneficiado en forma clara con el uso adecuado de la cirugía. Es sin duda un recurso terapéutico importante, que puede constituir una parte esencial del tratamiento general del enfermo con AR.

La principal utilidad del tratamiento quirúrgico es la corrección de las deformidades o destrucciones articulares y/o musculotendinosas que conllevan al deterioro de la capacidad funcional del paciente.

La artroplastia es empleada con frecuencia para el mantenimiento o la mejoría de la movilidad articular. La artrodesis puede ser empleada para corregir la deformidad y el dolor, pero da por resultado la pérdida de la movilidad.^{20,45}

Una sinovectomía temprana podría evitar el daño en la articulación y en la ruptura del tendón. La sinovectomía mitiga el dolor y la inflamación en una articulación determinada, pero a menudo la sinovial crece de nuevo y los síntomas retornan. La sinovectomía quirúrgica y la sinoviortesis química (con ácido ósmico) e isotópica, son de uso restringido en pacientes con inflamación articular persistente que no cede con los tratamientos convencionales.^{26,31}

La tendencia actual de la cirugía articular en pacientes afectados por AR se orienta a reconstruir las articulaciones afectadas solamente cuando la repercusión funcional global lo justifica plenamente. Es difícil precisar dogmáticamente cuándo se encuentra indicado un procedimiento quirúrgico y cuándo está contraindicado. Los factores que pudieran influir de modo importante para establecer las indicaciones para efectuar las intervenciones quirúrgicas tendientes a rehabilitar a los pacientes afectados por AR, pueden incluirse en 4 grupos:

1. Factores generales.

a) Edad: En términos generales las intervenciones quirúrgicas menos agresivas se reservan para el grupo de pacientes jóvenes en quienes es deseable poder ofrecer algún recurso ulterior en caso de que existan complicaciones con el seleccionado en primer término. Las intervenciones denominadas reemplazos totales, deben reservarse para aquellos pacientes de edad avanzada o en quienes no se puede efectuar ninguna otra intervención. Es importante insistir en esto, ya que algunos procedimientos se aplican en forma indiscriminada cuando se ponen de moda por su fácil ejecución e impresionantes resultados inmediatos.

b) Número y localización de articulaciones afectadas: Cuando solamente una articulación presenta flogosis que no se controla mediante la terapéutica medicamentosa, debemos considerar la necesidad de efectuar una sinovectomía. El plan quirúrgico se traza siempre en forma individual y frecuentemente la selección de los tipos de intervención quirúrgica dependerá del número de articulaciones afectadas. En aquellos pacientes que presentan anquilosis de múltiples articulaciones se pueden indicar medidas para incrementar el movimiento y disminuir el dolor: como el ejemplo de lo primero se tienen las manipulaciones y de lo segundo, los aparatos de apoyo isquiático, las rodilleras mecánicas, etc.

c) Posibilidades de rehabilitación: Las alteraciones musculares que frecuentemente presenta el paciente reumático pueden representar una contraindicación importante para la cirugía o bien hacen necesaria la indicación de un programa de rehabilitación previo a la cirugía.

2. Recursos quirúrgicos.

En la mayor parte de los casos, cuando el paciente desea y el médico quiere, se puede obtener los recursos económicos indispensables para la consecución de un resultado satisfactorio.

Actualmente una de las complicaciones más frecuentes y menos deseable en la cirugía articular, son las infecciones. Gran número de ellas se deben a quirófanos inadecuados, a manejo impropio de tejidos, exposición demasiado prolongada de los mismos o sangrado excesivo. Todos estos factores son fácilmente controlables con empeño y cuidado.

3. Contraindicaciones.

En general se consideran las siguientes:

- a) Condiciones generales deficientes.
- b) Alteraciones vasculares avanzadas.
- c) Alteraciones neurológicas severas.
- d) Alteraciones musculares (hipotrofias acentuadas)
- e) Recursos hospitalarios inadecuados.
- f) Recursos humanos inadecuados.^{45,46}

4. ¿Qué ofrece la cirugía en la AR?

A continuación se mencionan las posibilidades quirúrgicas para detener el avance del padecimiento, reconstruir lo destruido y rehabilitar al paciente: Manos, muñecas, cadera, rodillas, tobillos y pies, hombros, codos.

Las sustituciones protésicas de articulaciones de carga (cadera y rodilla), y la cirugía correctora de la mano son medidas quirúrgicas habituales.^{26,46}

Las técnicas quirúrgicas incluidas en los grupos profiláctico y reconstructivo significan avances en los recursos que pueden ofrecerse a los pacientes afectados por la AR; estas serán más benéficas cuanto más oportuna sea su aplicación. Lo anterior depende del conocimiento que de los diversos recursos tengan el reumatólogo y el médico general quienes elegirán el momento en que los recursos conservadores ya no pueden beneficiar más al paciente, y que por lo tanto se requiere del concurso de la cirugía.^{26,46}

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN MÉXICO.

La línea terapéutica que se sigue para la AR en México es generalmente la misma que a nivel mundial y que se ha aceptado por el American College of Rheumatology. El tratamiento de la enfermedad implica el empleo de alguno de los medicamentos que modifican el curso y progresión de la AR en sus fases tempranas, ya que es importante desde el principio lograr el control de los eventos patogénicos que conducen a la inflamación y a la destrucción articular, aunque algunos pacientes pudiesen controlarse sólo con el empleo de AINEs.

Son dos grandes grupos de fármacos los que se utilizan en México para el tratamiento de la AR:

1. Los analgésicos y antiinflamatorios: Entre estos se encuentran los salicilatos y otras preparaciones como el Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxén, Piroxicam, etc. que resultan de gran utilidad en aquellos pacientes que no toleran la Aspirina.

Generalmente con este grupo de fármacos va indicado un adecuado programa de fisioterapia.

2. Fármacos modificadores del curso de la enfermedad: Los medicamentos que se encuentran disponibles en el país y que con más frecuencia se usan son el Metotrexato, d-Penicilamina, Cloroquina, Azatioprina, Azulfidina, Ciclosporina y Ciclofosfamida.

Las sales de oro, la Sulfasalazina y la Hidroxicloroquina, podrían ocupar el segundo o tercer lugar en el orden de prescripción pero actualmente no se encuentran disponibles en el mercado nacional.

Dado que la enfermedad es esencialmente de patogenia autoinmune caracterizada por hiperfunción de linfocitos B y T, así como por exceso de anticuerpos como el factor reumatoide, la investigación básica está buscando modular al sistema inmunológico con recursos terapéuticos que se encuentran hoy bajo investigación y desarrollo. Todos esos recursos o terapias experimentales buscan tener éxito pero ninguna lo ha logrado. Excluyendo a la cirugía que sí es de utilidad indudable y tiene indicaciones muy claras, algunos otros recursos han fallado en su principal objetivo. Por ejemplo, la radioterapia ya no se usa y es peligrosa, el láser no es útil y se ha usado en exceso y sin justificación, la plasmaféresis es un recurso "heroico" para casos graves, y los anticuerpos son la promesa del futuro, pero por ahora es impredecible si llegarán a tener un papel importante en la terapéutica de la AR; por lo menos en México.⁵³

V. CONCLUSIONES.

Parece pertinente concluir que la AR no es una enfermedad que por sí misma pueda ser causa directa de la muerte aunque si definitivamente parece acortar la vida de algunos pacientes y en forma particular en aquellos cuya enfermedad inicia a temprana edad aunque también existen causas relacionadas con el tratamiento y la presencia de manifestaciones extraarticulares como la vasculitis y la pericarditis.

Es una realidad innegable que las opciones terapéuticas médicas, quirúrgicas y de rehabilitación continúan mejorando cada día, lo que permite esperar un mejor futuro para un número creciente de enfermos.

La necesidad de una terapia efectiva de la AR es clara para todos los médicos que tratan con esta enfermedad. Aunque los iniciadores ambientales de la AR son desconocidos, la biología molecular está permitiendo una definición más precisa de los componentes genéticos, de las rutas inflamatorias, y de la disfunción inmune. Las terapias potenciales que se derivan de este conocimiento son muchas e incluyen, como ya se ha mencionado, anticuerpos monoclonales, toxinas dirigidas, inhibidores de citocinas, antagonistas de moléculas de adhesión, y supresión de células T. Aún cuando se han realizado varios estudios sobre estas terapias y puesto que el pronóstico para los pacientes mexicanos puede llegar a ser incierto, no se puede afirmar que dichas terapias serán utilizadas en México. Algunas de ellas pueden ser de alto riesgo y son sólo indicadas en casos donde la enfermedad es totalmente agresiva (lo que es menos probable de observar en los pacientes con AR en México).

Por esto cuando se analiza el tratamiento más probable que puede indicarse en México debe recordarse que existen una serie de recursos medicamentosos de los que se puede echar mano. Por un lado están los antiinflamatorios no esteroideos, los agentes para terapia intraarticular, y otras medidas dirigidas al control de los síntomas; y por otro lado, están los agentes "específicos" como las sales de oro o los antipalúdicos, etc., tomando en cuenta que estos agentes se encuentren disponibles en el mercado nacional.

El conocimiento de los datos pronósticos ayudará a cambiar el manejo de los pacientes. Existe una tendencia a tratar agresivamente el principio de la enfermedad para evitar la declinación en el estado de salud del paciente seguida de un tratamiento menos agresivo cuando la enfermedad ya se ha establecido y quizá se pueda empeorar la situación añadiendo toxicidad medicamentosa; al menos en el caso de la AR que se ha observado en México, la cual provoca incapacidad sólo en un bajo porcentaje del total de pacientes observados en diversas instituciones del país.

El razonamiento de algunos autores para recomendar un tratamiento agresivo temprano de la AR parece estar basado sobre las siguientes observaciones:

1. Los presentes criterios fallan para distinguir pacientes con AR benigna de aquellos con enfermedad agresiva.
2. El daño articular comienza dentro de los 2 primeros años de la enfermedad.
3. El proceso inflamatorio puede ser más difícil de interrumpir una vez establecido.
4. El concepto de los FAME es una quimera. Ninguna droga sola es suficiente para poder controlar la inflamación completamente o por mucho tiempo; la modificación de la enfermedad se correlaciona con el control de la inflamación.

5. La toxicidad de una combinación de medicamentos no es aditiva, no es problema mayor que con cada fármaco usado separadamente. En general, la toxicidad parece más relacionada a la dosis y a la duración del uso del fármaco.

Una de las realidades de los pacientes de AR de todo el mundo, y especialmente característica en México, estriba en el desperdicio de tiempo y recursos en remedios de eficacia no demostrada. Algunos de estos remedios, sin embargo, resultan caros y en ocasiones producen efectos indeseables que llegan a poner la vida del paciente en peligro, amén de retrasar el inicio de un tratamiento adecuado, y habitualmente se aplican sin una base diagnóstica apropiada. Es por esto que el médico que espera que el paciente que recibe una prescripción mejore, debe tener en cuenta que existen numerosos factores que influyen en la forma cómo el paciente se adhiere al tratamiento. El conocimiento de la enfermedad puede ser uno de estos factores y esto ha sido demostrado en diversos estudios.

Hasta que una cura esté disponible, la experiencia acumulada sugiere que los agentes terapéuticos comunes y futuros deben ser evaluados cuidadosamente no sólo en su efectividad intrínseca y en su índice de toxicidad sino también en combinaciones lógicas y probablemente de manera más importante, en su uso temprano en el proceso de la enfermedad antes de que una masa de tejido insuperable, mediadores inflamatorios, y enzimas destructoras de tejido conduzcan al daño articular y a la incapacidad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Albani S, Carson DA (1992): GENETIC AND ENVIROMENTAL FACTORS IN THE INMUNE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 18: 729-38.
2. Bach JF (1984). INMUNOLOGÍA. LIMUSA. 1er. edición. México DF. pp: 633-50, 852, 861-71.
3. Badui E (1990): EL CORAZÓN EN VARIAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO. *Gaceta Médica Mexicana* 126: 175-89.
4. Barden W, Brooks D (1995): PHYSICAL THERAPY MANAGEMENT OF THE SUBLUXATED WRIST IN CHILDREN WITH ARTHRITIS. *Physical Therapy* 75: 879-85.
5. Barile L, Ariza R., et. al. (1993): TRU-CUT NEEDLE BIOPSY OF SUBCUTANEOUS FAT IN THE DIAGNOSIS OF SECONDARY AMYLOIDOSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Archivo Médico* 24: 189-92.
6. Bellanti JA (1986). INMUNOLOGÍA. Interamericana. 3er. edición. México DF. pp: 8, 12-15, 129-30, 135, 164-70, 209-217, 451-52, 605, 617.
7. Boerbooms AM, Kerstens PJ (1995): INFECTIONS DURING LOW-DOSE METHOTREXATE TREATMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Seminary of Arthritis and Rheumatism* 24: 411-21.
8. Boimorto R (1992): INTRODUCCIÓN A LA INMUNOLOGÍA CLÍNICA. *Tratado de Medicina Práctica. Medicine* 47: 9-23.
9. Carbajal L, Perea A, et. al. (1992): NEUMOPATÍA EN NIÑOS CON ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 49: 296-302.
10. Carbajal L, Perea A, et. al. (1991): PARTICIPACIÓN NEUROLÓGICA EN ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 48: 502-8.
11. Cogan E (1995): TRATAMIENTO CON METOTREXATO EN DESORDENES NO CANCEROSOS. *Revista Médica de Bruxelles* 16: 300-3.
12. Conaghan PG, Brooks P (1995): DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS, INCLUDING METHOTREXATE, GOLD, ANTIMALARIALS, AND D-PENICILLAMINE. *Current Opinion in Rheumatology* 7: 167-71.
13. Correa R, Gamba G, et. al. (1990): GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO DE LA NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN. *Revista de Investigación Clínica* 42: 114-19.
14. de Corral VR, Lozano J, Ramos Le (1990): UN CASO INUSUAL DE TOXOCARIASIS SISTÉMICA. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 47: 841-4.
15. Eberhardt KB, Fex E (1995): FUNCTIONAL IMPAIRMENT AND DISABILITY IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS- DEVELOPMENT OVER 5 YEARS. *Journal of Rheumatology* 22: 1037-42.
16. Emery HM, Bowyer SL (1995): REHABILITATION OF THE CHILD WITH A RHEUMATIC DISEASE. *Pediatric Clinics of North America* 42: 1263-83.
17. Felson DT, Meenan RF (1994): THE EFFICACY AND TOXICITY OF COMBINATION THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis and Rheumatism* 37: 1487-91.

18. Firestein GS, Paine MM, et. al. (1994): MECHANISM OF METHOTREXATE ACTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis and Rheumatism* 37: 193-200.
19. Førre Ø, et. al. (1994): RADIOLOGIC EVIDENCE OF DISEASE MODIFICATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH CYCLOSPORINE. *Arthritis and Rheumatism* 37: 1506-12.
20. Hernández R, Alegría A (1989): ESTUDIO CLÍNICO PARA EVALUAR EL USO DE LA SULFASALAZINA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE. *Revista Mexicana de Reumatología* 4: 121-6.
21. Janeway CA (1993): HOW THE INMUNE SYSTEM RECOGNIZE INVADERS. *Scientific American* 269: 41-7.
22. Johannsen F, Remving L, et. al. (1994): LOW ENERGY LASER THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 23: 145-7.
23. Kalden JR, Manger B (1995): BIOLOGIC AGENTS IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES. *Current Opinion in Rheumatology* 7: 191-7.
24. Kavanaugh AF, Davis LS, et. al. (1994): TREATMENT OF REFRACTORY RHEUMATOID ARTHRITIS WITH A MONOCLONAL ANTIBODY TO INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE 1. *Arthritis and Rheumatism* 37: 992-9.
25. Koopman WJ, Gay S (1993): DO IMMUNOLOGICALLY MEDIATED PATHWAYS PLAY A ROLE IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS?. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 19: 107-16.
26. Laffon A, González Y. (1992): ARTRITIS REUMATOIDE. *Tratado de Medicina Práctica. Medicina* 12: 37-63.
27. Machorro A: MORBILIDAD HOSPITALARIA SEGÚN CAUSA (LISTA BÁSICA) E INSTITUCIÓN. *Sistema Nacional de Salud*. 1993, 1994.
28. Mansson B, Carey D (1995): CARTILAGE AND BONE METABOLISM IN RHEUMATOID ARTHRITIS. DIFFERENCES BETWEEN RAPID AND SLOW PROGRESSION OF DISEASE IDENTIFIED BY SERUM MARKERS OF CARTILAGE METABOLISM. *Journal of Clinical Investigation* 95: 1071-7.
29. Marrack P, Kappler JM (1993): HOW THE INMUNE SYSTEM RECOGNIZES THE BODY. *Scientific American* 269: 49-55.
30. Martínez P (1996). REUMA. INFORMACIÓN PRÁCTICA EN REUMATOLOGÍA. Searle. 2a. edición. México DF. pp: 2-4, 22-7, 36, 41, 45-7.
31. McCarty DJ (1993). ARTHRITIS AND ALLIED CONDITIONS. Lea and Febiger. 12a. edición. EE.UU. pp: 683-719, 723-32.
32. Méndez P, Jiménez L (1993): ACTIVACIÓN DE CÉLULAS T A EPÍTOPES QUE PORTAN LA PROTEÍNA 19kDa DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS. *Revista Latinoamericana de Microbiología* 35: 443-9.
33. Miller ML, et. al. (1995). CLÍNICAS PEDIÁTRICAS DE NORTEAMERICA. Interamericana. 1er. edición. México DF. pp: 1035-50.
34. Naka T, Kondo M (1995): CLINICAL SIGNIFICANCE OF IgG RHEUMATOID FACTOR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *Ryumachi* 35: 530-7.
35. Nath R (1985). INFLAMACIÓN Y ARTRITIS. Pfizer. 1er. edición. Nueva York. pp: 1-30.

36. Nepom GT, Nepom BS (1992): PREDICTION OF SUSCEPTIBILITY TO RHEUMATOID ARTHRITIS BY HUMAN LEUCOCYTE ANTIGEN GENOTYPING. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 18: 785-91.
37. Nossal GJ (1993): LIFE, DEATH AND THE INMUNE SYSTEM. *Scientific American* 269: 21-30.
38. Roitt IM (1994). *INMUNOLOGÍA. SALVAT. 7a. edición. Barcelona E.* pp: 28-42, 148-57, 170-2, 186-7, 211-2, 282-99, 305-9.
39. Ruiz A (1991): THE EXPERIMENTAL INDUCTION OF RHEUMATOID FACTORS OF LOW AFFINITY AND CROSS REACTIVITY WITH NONHISTONE NUCLEOPROTEINS BY MEANS OF ANTI-IDIOTYPES DIRECTED AT RHEUMATOID FACTORS OF HIGH AFFINITY AND CROSS REACTIVITY WITH HISTONES H1 AND H2b. *Gaceta Médica Mexicana* 127: 13-20.
40. Sánchez JM, Badia J (1989): LÁSER, RADIACIÓN "BLANDA" EN LA ARTRITIS REUMATOIDE. *Revista Mexicana de Reumatología* 4: 59-64.
41. Sany J (1994): INTRAVENOUS INMUNOGLOBULIN THERAPY FOR RHEUMATIC DISEASES. *Current Opinion in Rheumatology* 6: 305-10.
42. Seideman P, Albertioni F, et. al. (1994): CHLOROQUINE REDUCES THE BIOAVAILABILITY OF METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis and Rheumatism* 37: 830-33.
43. Sargent JS, et. al. (1995). *YEAR BOOK DE REUMATOLOGÍA. Ciba. 1er. edición. Barcelona E.* pp: 1-15
44. Steinman L (1993): AUTOINMUNE DISEASE. *Scientific American* 269: 75-83.
45. Stites DP (1988). *INMUNOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. Manual Moderno. 5a. edición. México DF.* pp: 165, 172-9, 286-97, 435-43.
46. Vázquez E (1986): CIRUGÍA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE. *Revista Mexicana de Reumatología* 1: 53-8.
47. Vischer TL (1995): ORAL DESENSITIZATION IN THE TREATMENT OF HUMAN INMUNE DISEASES. *Z-Rheumatology* 54: 155-7.
48. Weinblatt ME, Kaplan H, et. al. (1994): METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis and Rheumatism* 10: 1492-8.
49. Weisman MH (1995): CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOLOGIC DISEASES. *Current Opinion in Rheumatology* 7: 183-90.
50. Wilske KR, Healey LA (1993): THE NEED FOR AGGRESIVE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 19: 153-8.
51. van Riel PL, van de Putte LB (1994): CLINICAL ASSESMENT AND CLINICAL TRIALS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Current Opinion in Rheumatology* 6: 132-9.
52. Zvaifler NJ, Firestein GS (1994): PANNUS AND PANNOCYTES. ALTERNATIVE MODELS OF JOINT DESTRUCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis and Rheumatism* 37: 783-89.
53. Barreira Mercado Eduardo. Entrevista personal. *Reumatólogo. Profesor titular de Reumatología en la facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.*