

II ARTRITIS REUMATOIDE

DR. GARY S. FIRESTEIN

La artritis reumatoide (AR) es la artritis inflamatoria crónica más común y afecta a alrededor del 1 por ciento de los adultos, siendo dos a tres veces más prevalente en mujeres que en hombres. La AR puede comenzar desde la infancia, pero es más común en la quinta a sexta décadas de la vida. No existen pruebas de laboratorio específicas para la AR, el diagnóstico depende de una constelación de signos y síntomas que pueden ser apoyados por la serología y las radiografías. La afección de las articulaciones pequeñas de las manos y pies suele ser la clave del diagnóstico. Se han desarrollado criterios clínicos específicos [*ver tabla 1*], pero en la práctica el diagnóstico se establece por observación cuidadosa de la actividad de la enfermedad en el tiempo.

***Tabla 1* Criterios revisados de 1987 del colegio Americano de Reumatología para la clasificación de la artritis Reumatoide**

Criterio

- Rigidez matutina: rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones, que dure por lo menos 1 h antes de la mejoría máxima
- Artritis de tres o más áreas articulares: por lo menos tres áreas articulares que tengan en forma simultánea edema de tejidos blandos o líquido (no sólo crecimiento óseo) y sean observadas por un médico; las 14 áreas posibles (derecha e izquierda) son las interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsfalángicas (MTF).
- Artritis de las articulaciones de las manos: por lo menos un área articular con inflamación (como en el criterio previo) en muñeca, MCF o IFP
- Artritis simétrica: afección simultánea de las mismas áreas articulares (como en el criterio de artritis en tres o más áreas articulares) en ambos lados del cuerpo (la afección bilateral de IFP, MCF o MTF se acepta aunque la simetría no sea absoluta)
- Nódulos reumatoides: nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observados por un médico
- Factor reumatoide sérico: demostración de cantidades anormales de factor reumatoide en el suero, por cualquier método que sea positivo en menos del cinco por ciento de los sujetos controles normales
- Cambios radiográficos: cambios radiográficos típicos de artritis reumatoide en la radiografía posteroanterior de manos y muñecas, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea inequívoca localizada o adyacente a las articulaciones afectadas (los cambios de osteoartrosis no son válidos)

Exclusiones

- La presencia de cualquiera de los siguientes datos excluye el diagnóstico de artritis reumatoide:

- Diagnóstico definitivo de esclerodermia (no limitada a los dedos)
- Cuadro clínico característico de fiebre reumática con afección articular migratoria y evidencia de endocarditis, en especial si se acompaña de nódulos subcutáneos, eritema marginado o corea (un título elevado de antistreptolisinas no descarta el diagnóstico de artritis reumatoide)
- Cuadro clínico característico de artritis gotosa, con episodios agudos de inflamación, eritema y dolor en una o más articulaciones, en especial si mejoran con colchicina
- Tofos
- Cuadro clínico característico de artritis infecciosa aguda de origen bacteriano o viral, con un foco agudo de infección o la asociación estrecha con una enfermedad de origen infeccioso, calosfríos, fiebre, afección articular aguda, casi siempre migratoria (en especial si existen microorganismos en el líquido sinovial o si hay respuesta al tratamiento antibiótico)
- Bacilos tuberculosos en las articulaciones, o evidencia histológica de artritis tuberculosa
- Cuadro clínico característico de síndrome de Reiter, con uretritis y conjuntivitis asociada con afección articular aguda, casi siempre migratoria al inicio
- Cuadro clínico característico del síndrome de hombro-mano, con afección unilateral del hombro y la mano, y edema difuso de la mano, seguido de atrofia y contracturas
- Cuadro clínico característico de osteoartropatía hipertrófica, con dedos en palillo de tambor, y /o periostitis hipertrófica a lo largo de las diáfisis de huesos largos, en especial si existe una lesión intrapulmonar
- Cuadro clínico característico de neuroartropatía con condensación y destrucción de los huesos de las

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Eritema típico de lupus eritematoso generalizado (LEG) • Concentración alta de células de lupus eritematoso (cuatro o más en dos frotis); sin embargo, en vista de la frecuencia con que se encuentran células LE en los pacientes con artritis reumatoide, se sugiere que estos pacientes se consideren en forma independiente • Evidencia histológica de poliarteritis nodosa, con necrosis segmentaria de las arterias asociada con infiltración leucocitaria nodular que se extiende hacia la región perivascular, incluyendo muchos eosinófilos • Edema muscular persistente de la dermatomiositis, o debilidad del cuello, tronco y músculos faríngeos | <ul style="list-style-type: none"> • articulaciones afectadas, y asociado con alteraciones neurológicas • Acido homogentísico en la orina, detectable en forma macroscópica al alcalinizarla • Evidencia histológica de sarcoide, o una prueba de Kveim positiva • Mieloma múltiple demostrado por aumento significativo de las células plasmáticas en la médula ósea o proteínas de Bence Jones en la orina • Lesiones cutáneas características de eritema nodoso • Leucemia o linfoma con células características en sangre periférica, médula ósea o tejidos. • Cuadro clínico característico de espondilitis anquilosante, psoriasis, colitis ulcerativa o enteritis regional |
|---|--|

Nota: para propósitos de clasificación, se dice que un paciente tiene artritis reumatoide si satisface por lo menos cuatro de los siete criterios mencionados. Los cuatro primeros deben estar presentes por lo menos durante 6 semanas. Los pacientes con dos diagnósticos clínicos no se excluyen. No debe designarse a la artritis reumatoide como clásica, definida o probable

Inmunogenética

El fondo genético tiene un papel importante en la susceptibilidad a padecer AR. Los gemelos idénticos tienen una concordancia del 30 a 50 por ciento para la enfermedad, y los familiares en primer grado de pacientes con AR presentan una incidencia dos a tres veces mayor. El estudio del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) ha identificado un epítipo compartido en las cadenas beta de ciertos haplotipos de HLA-DR en pacientes con AR. Este epítipo, denominado de susceptibilidad, se asocia con la tercera región hipervariable de las cadenas beta del DR, que contiene los aminoácidos 70 a 74 (glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina, también conocido como QKRAA) y que se encuentra en el DRB1*0401, DRB1*0404 y otros alelos inmunológicamente distintos.¹ Este epítipo es común a la mayoría de los pacientes con AR, aunque la enfermedad se desarrolla en solo una pequeña fracción de los que presentan el epítipo.

La susceptibilidad a la AR es muy poligénica, por ejemplo, ciertos genotipos de inmunoglobulinas y quizá ciertas diferencias genéticas en la galactosilación de las inmunoglobulinas pueden ser factores predisponentes. Los estudios han identificado asociaciones con alelos microsatélites de citocinas. Los alelos del factor de necrosis tumoral (FNT) se encuentran en desequilibrio de unión con el gen DR beta y

pueden constituir factores de riesgo independientes para la AR.² Además, un polimorfismo del gen de la interleucina-1a (IL-1a) se asocia con la AR juvenil.³

Etiología

Es poco probable que un solo factor etiológico explique todos los casos de AR del adulto. Se supone que un organismo patógeno es el responsable, pero ninguna evidencia implica a bacterias o micoplasmas. Se han aislado partículas semejantes a las virales de derrames sinoviales en pacientes con AR,⁴ y algunos enfermos muestran evidencia de una infección reciente por parvovirus B19.⁵

Otros virus han sido aislados del líquido sinovial, incluyendo virus de rubéola y Epstein-Barr (VEB). El suero de la mayoría de los pacientes con AR contiene anticuerpos contra antígenos derivados del VEB. Estos anticuerpos se encuentran con menos frecuencia en el suero normal. Está alterada la supresión de la infección por VEB por los linfocitos de los pacientes con AR, quizá porque las células T montan una respuesta insuficiente, con niveles bajos de interferón gama.⁶ Aunque la infección por VEB probablemente no es el evento inicial en la AR, puede causar una estimulación inmunológica persistente al actuar como un activador policlonal de las células B, aumentando así la producción de autoanticuerpos, incluyendo factores reumatoides.

Los linfocitos de algunos pacientes con AR responden a una región de la glucoproteína gp110 del VEB que contiene la misma secuencia QKRAA que el epítipo de susceptibilidad de las cadenas DR beta.⁷ Por lo tanto, el mimetismo molecular puede causar autoinmunidad en ciertos individuos infectados por el VEB. Otras xenoproteínas, en especial el ADN de la proteína J de *Escherichia coli*, contienen también la secuencia QKRAA y pueden contribuir a la respuesta contra el CPH propio.⁸ La respuesta autoinmune a la colágena de tipo II puede tener significado etiológico secundario.

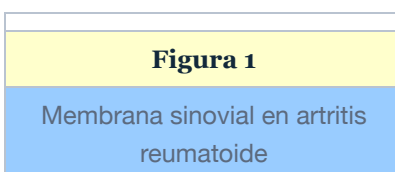
Los retrovirus pueden ser también una causa infecciosa de la AR. La infección sinovial con el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) se asocia con artritis crónica y la transducción in vitro de los sinoviocitos con el gen tax del HTLV-I causa mayor crecimiento.⁹ Se han observado partículas de retrovirus en algunas muestras de sinovia y la expresión de proteínas con dedos de zinc asociada a infecciones retrovirales apoya este concepto.¹⁰

Patogenia

HISTOPATOLOGIA E INVASION SINOVIAL

El tejido sinovial se vuelve muy hiperplásico, con pliegues redundantes, vellosidades frondosas y edema. En las fases más tempranas son prominentes la proliferación de los vasos sanguíneos y el daño endotelial. Puede ocurrir hiperplasia de la capa íntima de la sinovial (la región en contacto directo con el líquido sinovial), aunque el infiltrado inflamatorio por debajo de esta capa es leve. Al comenzar la fase crónica la hiperplasia de la capa íntima se vuelve más prominente, aumentando hasta 5 veces desde su

grosor normal de una a dos capas de células [ver figura 1]. La hiperplasia sinovial es causada, en parte, por proliferación local de los sinoviocitos tipo B semejantes a fibroblastos y por migración de nuevos sinoviocitos tipo A semejantes a macrófagos desde la médula ósea y la sangre hacia la articulación. La tasa de muerte celular también determina la celularidad del tejido. Muchas células de la capa íntima contienen ADN dañado que normalmente ocasiona apoptosis (muerte celular programada), pero relativamente pocas completan este proceso.¹¹ Es posible que en la AR las células sinoviales tengan defectos en la apoptosis que contribuyen a la hiperplasia.



Las células inflamatorias, incluyendo las células T, B, macrófagos y células plasmáticas, se acumulan por debajo de la íntima en la enfermedad crónica. Los linfocitos se organizan en agregados discretos, aunque puede existir también infiltración difusa de células mononucleares o tejido fibroso relativamente acelular. La mayoría de las células T son células de memoria $CD4^+$ con núcleo pequeño y citoplasma escaso. Aunque las células están en reposo desde el punto de vista funcional, muchas expresan antígenos de superficie que sugieren activación previa. La fase crónica se caracteriza por aumento de vasos sanguíneos. Los estudios de morfometría capilar sugieren que, comparado con la sinovia normal, la red capilar está mas desorganizada y el tejido prolifera debido al crecimiento de los vasos sanguíneos.

La sinovitis reumatoide suele asociarse con aumento en el líquido sinovial. La cuenta de leucocitos en el líquido sinovial en la AR activa es de alrededor de $10,000\text{ mm}^3$ (alrededor del 70 por ciento de neutrófilos). En ocasiones los leucocitos totales son más de $50,000/\text{mm}^3$ e incluyen 90 a 95 por ciento de polimorfonucleares. Los leucocitos polimorfonucleares se dirigen al líquido articular debido a un gradiente formado por sustancias quimiotácticas que incluyen leucotrieno B₄, factor activador de plaquetas, fragmento C5a del complemento y quimocinas como IL-8. También se observan en el líquido linfocitos, macrófagos y células desprendidas de la sinovia. Es sorprendente la escasa cantidad de neutrófilos que existen en la sinovia de la AR a pesar de su abundancia en el líquido.

El pannus, la región invasiva de la sinovia que erosiona el cartílago y el hueso [ver figura 2], contiene macrófagos y células mesenquimatosas primitivas, pero muy pocos linfocitos. No es claro si estas células mesenquimatosas se relacionan con los sinoviocitos tipo B, pero estudios morfológicos y funcionales sugieren que los fibroblastos derivados del pannus (panocitos) tienen características distintivas (v.gr., expresión muy aumentada de moléculas de adhesión a células vasculares-1).¹²

Figura 2
Erosiones en artritis reumatoide

El daño al hueso y al cartílago por el tejido sinovial y el pannus está mediado por varias familias de enzimas incluyendo proteasas de serina y catepsinas. Las enzimas más dañinas probablemente sean las metaloproteinasas (v.gr., colagenasa, estromelisina y gelatinasa), que pueden degradar las principales proteínas estructurales en la articulación. Los sinoviocitos tipo B en el tejido sinovial son la principal fuente de las metaloproteinasas. Las citocinas como la IL-1 y el FNT- α son potentes inductores de la expresión del gen de las metaloproteinasas. Aunque en la sinovia reumatoidea se expresan inhibidores de proteasas, como los inhibidores tisulares de metaloproteinasas, el balance entre las proteasas y sus inhibidores en la AR parece favorecer a los primeros.¹³

La destrucción de la matriz extracelular por las células mesenquimatosas de la sinovia reumatoide puede constituir una respuesta normal al medio de citocinas inflamatorias o ser resultado de la transformación de los sinoviocitos.¹⁴ Las evidencias de transformación parcial de los sinoviocitos en la AR, incluyendo su crecimiento independiente de adhesión y la pérdida de inhibición por contacto in vitro, sugieren que incluso la ablación completa de las citocinas del medio podría retrasar, pero no detener del todo la destrucción articular. Los sinoviocitos de AR que se han cultivado y agregado a explantes de cartílago en ratones con inmunodeficiencia combinada severa invaden la matriz del cartílago, mientras que los sinoviocitos de pacientes con osteoartritis y fibroblastos dérmicos normales no lo hacen.¹⁵ Las mutaciones somáticas en los genes que codifican proteínas reguladoras clave, como el gen supresor de tumores *p-53*, pueden contribuir al fenotipo transformado de los sinoviocitos.¹⁶ Estas mutaciones pueden ser causadas por la alta concentración local de oxidantes en la articulación reumatoide. De ahí que el componente invasivo de la sinovitis reumatoide funcione potencialmente como un tejido autónomo independiente de citocinas que erosiona el hueso y el cartílago.

INMUNIDAD CELULAR

Los intentos por identificar un agente etiológico determinando la respuesta proliferativa de las células T de la sinovia a antígenos específicos han sido desalentadores. Las células T de la articulación típicamente responden menos que las células de sangre periférica. Por ejemplo, la proliferación de linfocitos del líquido sinovial en respuesta a mitógenos o antígenos (v.gr., toxoide tetánico) es significativamente menor que la proliferación de los linfocitos T de la sangre. La producción de citocinas (v.gr., interferón gama e IL-2) por las células T del líquido sinovial in vitro también es menor después de la estimulación por mitógenos inespecíficos.¹⁷ Los antígenos de micobacterias y la proteína de calor de choque de 60 kd parecen ser excepciones y la proliferación de los linfocitos en respuesta a éstos es mayor en células con derrames reumatoides que en células sanguíneas.¹⁸ Sin embargo, este dato no es específico de la AR y es incluso más importante en la artritis reactiva.

Los estudios han sugerido desregulación inmunológica en las células T de sangre periférica en la AR, en especial cuando existe infección por VEB.¹⁹ La respuesta deficiente de la célula T puede relacionarse con actividad de la enfermedad, pero también ocurre en pacientes con otras formas de artritis. Se observa un defecto más específico en la reacción autóloga mixta de linfocitos, en la que las células T proliferan y producen citocinas en respuesta a antígenos clase II del CPH expresados en células autólogas presentadoras de antígenos. La producción de interferón alfa y de IL-2 también es anormalmente baja en cultivos de células T de AR y los defectos se corrigen bloqueando la producción de prostaglandinas.²⁰

INMUNIDAD HUMORAL

Factores reumatoides

Los factores reumatoides son una familia de inmunoglobulinas con especificidad de anticuerpo para la región Fc de la IgG.^{21,22} Las pruebas que suelen emplearse para el diagnóstico clínico (fijación de látex, aglutinación de eritrocitos de carnero sensibilizados y ensayo inmunosorbente ligado a enzimas) detectan solo factores reumatoides de tipo IgM. Las pruebas son positivas en hasta el 90 por ciento de los pacientes con AR clásica, dependiendo del método a usarse. Aunque los pacientes con AR clásica pueden tener resultados negativos, un resultado con título positivo alto indica mal pronóstico, curso progresivo, mayor grado de daño articular y mayor incidencia de complicaciones sistémicas.

El factor reumatoide no es un dato específico de AR. Se encuentran títulos significativos en pacientes con enfermedades relacionadas (como lupus eritematoso generalizado (LEG), esclerosis sistémica progresiva y dermatomiositis) y en pacientes con trastornos inflamatorios crónicos no reumáticos e infecciones. Además, las personas ancianas sanas, en especial mujeres, con frecuencia tienen resultados positivos. El factor reumatoide puede encontrarse también en la respuesta inmune temprana a muchas proteínas, facilitando la depuración del antígeno por los macrófagos.

El factor reumatoide IgM es el que se detecta con más frecuencia, en ocasiones existen también factores IgG y con menos frecuencia IgA.²³ La presencia de factor reumatoide IgG se asocia con más complicaciones sistémicas (v.gr., vasculitis necrosante).²⁴ Los factores reumatoides en la AR pueden ser resultado de mutación somática causada por una respuesta inmune desencadenada por un antígeno.²⁵ El factor reumatoide puede ser sintetizado por células B y células plasmáticas que infiltran la sinovial en los pacientes con AR, incluyendo algunos pacientes seronegativos.

Activación del complemento

La interacción de los factores reumatoides con la IgG normal activa el complemento y así inicia una cadena de eventos que incluye la producción de anafilotoxinas y factores quimiotácticos. Los leucocitos polimorfonucleares engullen a los complejos factor reumatoide-IgG-complemento y liberan enzimas lisosomales y otros productos. En la sinovia, líquido sinovial y lesiones extrarticulares se detectan con facilidad complejos de factor reumatoide IgG con IgG y complemento.²⁶

Se han identificado depósitos de inmunoglobulinas y complemento en el cartílago avascular y otros tejidos conectivos de las articulaciones reumatoides, y es posible que éstos participen en la formación de la lesión destructiva de la AR. Estos depósitos, que son muy específicos de AR, pueden constituir un factor quimiotáctico para el pannus invasor.²⁷

Citocinas

Los estudios iniciales sugirieron abundancia ilimitada de citocinas en la articulación reumatoide. Sin embargo, experimentos posteriores demostraron una escasez relativa de casi todas las citocinas derivadas de la célula T, incluyendo IL-2, IL-4, interferón gama y FNT-b.²⁸ Una excepción posible es la IL-17, recientemente descrita, que puede regular el metabolismo del cartílago y ser producida por las células T CD4⁺ en la articulación.

Las células T cooperadoras pueden dividirse en subtipos que median diferentes funciones del sistema inmunológico.²⁹ Las células T cooperadoras de tipo 1 (Th1) producen interferón gama e IL-2, pero no IL-4, IL-5 o IL-10; las células T cooperadoras de tipo 2 (Th2) producen el perfil de citocinas opuesto. Las células TH1 regulan la citotoxicidad, las reacciones inflamatorias y la hipersensibilidad de tipo tardío,³⁰ mientras que las TH2 regulan la producción de anticuerpos y el cambio de isotipo (en especial a IgE e IgG1)³¹ y son más importantes en las respuestas alérgicas. Muchas citocinas producidas por las Th2 son también inmunosupresoras.

En la mayoría de los modelos animales de autoinmunidad predomina la actividad exagerada de Th1, mientras que las citocinas de Th2 median la supresión de la enfermedad.³² Como ya se mencionó, las células T producen muy pocas citocinas en la articulación reumatoide. Las pocas citocinas que pueden detectarse parecen depender del fenotipo TH1.³³ Las clonas de células T de articulaciones con AR tienden a exhibir un fenotipo Th1 (aunque también se han identificado células Th2).³⁴ Por el contrario, prácticamente no existen citocinas de Th2 (en especial IL-4 e IL-13) en las articulaciones.³⁵ Existe cierta IL-10, pero deriva principalmente de macrófagos y su cantidad no es suficiente para suprimir la producción de citocinas Th1.³⁶ La falta relativa de citocinas Th2 supresoras puede contribuir a la patogenia de la sinovitis reumatoide. Los niveles de otras citocinas supresoras, como el antagonista natural del receptor de IL-1 (IL-ra) también están bajas en las articulaciones de AR.³⁷

Las citocinas derivadas de macrófagos y fibroblastos (v.gr., IL-1, IL-6, FNT-a y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [FEC-GM]) se expresan en forma abundante en la articulación reumatoide.³⁸ Aunque muchas de estas citocinas sin duda participan en la patogenia de la AR, quizá los factores principales son el FNT-a y la IL-1: ambos pueden inducir proliferación de sinoviocitos, producción de colagenasa y liberación de prostaglandinas. El FEC-GM puede activar macrófagos locales y aumentar la expresión de HLA-DR. La IL-15 es producida por macrófagos, pero tiene muchas actividades de la citocina IL-2 derivada de células T, aumenta la capacidad de las células T para inducir

producción de FNT-a por los macrófagos a través de un mecanismo independiente de antígeno que incluye contacto intercelular.³⁹ La red de citocinas puede establecer círculos parácrinos o autócrinos que pueden perpetuar la artritis mucho después de que el agente etiológico ha sido eliminado. Estudios recientes sugieren que el tratamiento anticitocinas (incluyendo IL-1, FNT-a e IL-6) es eficaz en la AR severa y demuestra la importancia de los productos de fibroblastos y macrófagos en la sinovitis crónica.

Manifestaciones clínicas

El inicio de la AR en los adultos puede ser agudo o insidioso, generando manifestaciones sistémicas que preceden a la artritis clínica por meses. En algunos pacientes existen eventos externos (v.gr., infecciones importantes, procedimientos quirúrgicos, traumatismos o parto) que preceden al inicio clínico. No se sabe la manera como estos eventos se relacionan con la patogenia. Primero suelen afectarse las articulaciones pequeñas de manos y pies, aunque en ocasiones la inflamación comienza en articulaciones grandes (v.gr., rodillas y tobillos). En alrededor del 10 por ciento de los casos la monoartritis de una articulación grande presagia la progresión a AR poliarticular.

La evolución más común se caracteriza por progresión insidiosa hacia la afección poliarticular. La mayoría de los pacientes sufren cierto grado de rigidez articular, que puede acompañar o preceder a la inflamación y dolor articular. Estos síntomas indican actividad de la enfermedad y ayudan a distinguir a la AR de padecimientos no inflamatorios como la osteoartritis. Sin embargo, la rigidez articular y la inflamación no son específicos de la AR: pacientes con otros tipos de artritis inflamatoria tienen también rigidez en las articulaciones afectadas después de la inmovilización. Los pacientes con AR con frecuencia refieren rigidez matinal al despertar que dura más de 30 minutos (hasta varias horas).

El examen de las articulaciones revela varios grados de inflamación, calor en la articulación afectada, dolor a la palpación y limitación de los rangos de movimiento activos y pasivos. La inflamación es causada por engrosamiento, edema y mayor vascularidad de la sinovia, por derrame sinovial o por combinación de estos factores. En las articulaciones pequeñas, como las metacarpofalángicas, los derrames pueden ser difíciles de detectar: la presencia de engrosamiento sinovial causa pérdida de los límites anatómicos y oscurece las cimas y valles causados por las articulaciones. En las articulaciones grandes, en especial las rodillas, los derrames suelen ser más fáciles de demostrar. A diferencia de las artritis inflamatorias agudas (v.gr., gota o artritis séptica), la AR no tiende a causar eritema articular y la inflamación no se extiende fuera de la articulación. En los ancianos la manifestación más prominente puede ser inflamación difusa de las manos aunada con dolor y rigidez marcada en ausencia de eritema.

Clásicamente la AR es simétrica, aunque no siempre se afectan en forma bilateral articulaciones idénticas de las manos y los dedos. Cuando la AR es progresiva y no remite casi todas las articulaciones periféricas llegan a afectarse, aunque por lo general la enfermedad respeta la columna torácica y lumbar. Esta presentación clínica se observa en quizá el 10 por ciento de los pacientes. Alrededor del 75 por ciento tiene una evolución ondulante durante un periodo de años.⁴⁰ En el resto de los pacientes se logran remisiones completas sin evidencia de inflamación. Las remisiones pueden ser solo parciales, con

enfermedad clínica leve a pesar de la mejoría clara. Cuando la enfermedad es progresiva los periodos de remisión pueden acortarse y producirse mejorías menos impresionantes en los signos y síntomas.

La evolución relativamente favorable con remisiones largas tiene a asociarse con edad menor de 40 años, inicio agudo limitado a solo algunas articulaciones grandes, duración de la enfermedad menor de 1 año y prueba de factor reumatoide negativo. Por el contrario, el inicio insidioso, los síntomas generales (v.gr., pérdida de peso, febrícula y fatiga importante), la aparición rápida de nódulos reumatoides y los títulos altos de factor reumatoide se asocian con un pronóstico poco favorable. La homocigocidad para la secuencia QKRAA en el locus HLA-DR se asocia también con enfermedad más severa y manifestaciones extrarticulares.

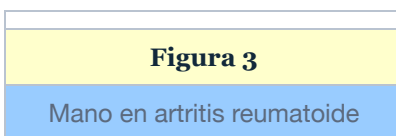
El embarazo alivia los síntomas de AR a través de mecanismos de inmunosupresión no claros.⁴¹ Una posible explicación es que la placenta produzca grandes cantidades de la citocina supresora IL-10. El riesgo de desarrollar AR parece ser menor en mujeres que han estado embarazadas.⁴² El efecto de los anticonceptivos orales en la susceptibilidad de la enfermedad es motivo de controversia, si es que tienen algún efecto, este es pequeño.⁴³

La mortalidad es mayor en los pacientes con AR que en la población normal. En general, los pacientes con AR mueren de las mismas causas que el resto de la población, aunque antes. En la AR severa la mortalidad puede ser semejante a la de la falla cardiaca congestiva severa o a la enfermedad de Hodgkin, lo que justifica un tratamiento pronto agresivo. La enfermedad cardiovascular causa el 40 a 45 por ciento de los fallecimientos en los pacientes con AR, y el cáncer e infecciones un 15 a 10 por ciento, respectivamente. Las enfermedades linfoproliferativas son más comunes en la AR, principalmente linfoma no Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin.

ENFERMEDAD ARTICULAR ESPECIFICA

Manos y muñecas

La afección de manos y muñecas es el dato más característico. Suelen observarse inflamación y dolor en las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales [ver figura 3]. Es típico el edema fusiforme en las articulaciones interfalángicas proximales. Por lo general las interfalángicas distales no se afectan. La fuerza de prensión está disminuida por el dolor y la alteración mecánica. Es común la tenosinovitis de los flexores y la limitación progresiva a la flexión impide hacer puño.



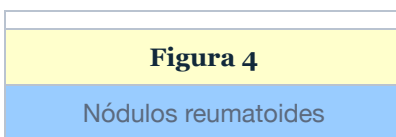
Dependiendo del sitio y severidad de las lesiones reumatoides ocurren grados variables de desviación

cubital y subluxación de las articulaciones metatarsofalángicas. Estas deformidades son, en gran parte, causadas por inflamación y desviación radial en la muñeca. Al progresar las alteraciones de la muñeca los tendones extensores aplican tensión a lo largo de las articulaciones metatarsofalángicas y tienden a jalar los dedos hacia la posición clásica de desviación cubital. Otros cambios en las falanges incluyen hiperextensión en la articulación interfalángica proximal y flexión en la interfalángica distal (la llamada deformidad en cuello de cisne), o flexión en la interfalángica proximal con extensión de la distal (deformidad en botonero). Varias deformidades afectan también al pulgar e interfieren con la formación de pinza. En los casos extremos los dedos se deforman de modo importante como resultado de la destrucción del cartílago y del hueso.

En la AR temprana puede observarse inflamación relativamente asintomática del dorso de la muñeca. Con más frecuencia la muñeca es dolorosa y es el origen de las limitaciones funcionales (v.gr., incapacidad para quitar la tapa de una jarra). En la cara anterior, la compresión del nervio mediano causada por expansión sinovial puede producir el síndrome de túnel del carpo. En la cara dorsal la proliferación sinovial puede erosionar y romper los tendones extensores de los dedos, incapacitando al paciente para extender los dedos en forma activa a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas. En la enfermedad severa es común la disminución en la dorsiflexión y la flexión palmar de la muñeca causadas por la fusión de los huesos del carpo. También son frecuentes la subluxación anterior y la desviación radial, y la apófisis estiloides del cubital suele ser uno de los primeros sitios de erosión ósea.

Codos y hombros

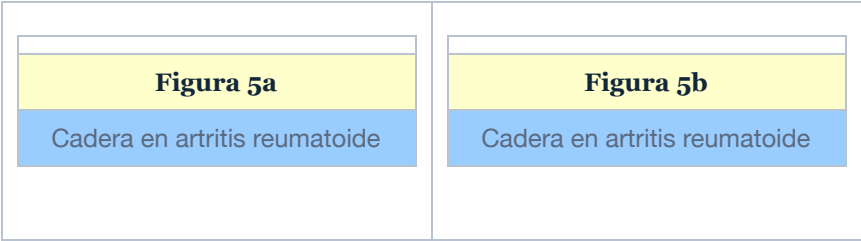
La sinovitis e inflamación de la articulación del codo y la presencia de nódulos en la bursa olecraneana son comunes en la AR establecida [ver figura 4]. En la fase temprana ocurren contracturas por flexión leves y en fases más tardías incapacidad funcional, en especial cuando se asocia con menor abducción y rotación de los hombros. El dolor en uno o ambos hombros, con o sin inflamación, suele deberse a sinovitis de la articulación glenohumeral. En ocasiones en estos casos se observan grandes derrames anteriores. El dolor de los hombros suele dificultar el sueño y causar incapacidad funcional. En la AR crónica el espacio articular disminuye y es frecuente la ruptura del manguito rotador. Al examen físico debe distinguirse la artritis verdadera de la articulación glenohumeral del dolor en la acromioclavicular, la tendinitis del manguito rotador y la bursitis deltoidea.



Caderas

La cadera se afecta después que la mayoría de otras articulaciones. Mientras que en la osteoartritis la cabeza femoral tiende a migrar hacia arriba en el acetábulo, en la AR la destrucción simétrica del

cartilago causa migración axial. La enfermedad reumatoide terminal con pérdida típica del cartílago produce protrusión acetabular de la cabeza femoral [ver figura 5].



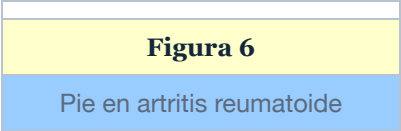
Rodillas

La rodilla se afecta con frecuencia y en ocasiones es la manifestación principal en la AR temprana. La inflamación y engrosamiento de la sinovial suelen ser fáciles de detectar, y la artrocentesis proporciona líquido sinovial para su análisis. En ocasiones los derrames grandes se expanden hacia la bolsa suprapatelar. Desde el inicio puede ocurrir atrofia de los músculos alrededor de la rodilla, en especial en el cuádriceps, con debilidad resultante. La sinovitis persistente causa limitación para caminar por destrucción del cartílago, laxitud ligamentaria, inestabilidad articular y contracturas.

Los quistes de Baker en el espacio poplíteo están cubiertos con membrana sinovial y suelen comunicarse con la cavidad de la articulación. La gran presión generada durante la flexión de la rodilla puede propagarse en dirección posterior y causar ruptura o disección de estos quistes. En esos casos ocurre inflamación de la pantorrilla, con dolor y eritema, simulando una tromboflebitis. La ruptura de los quistes no es específica de la AR, ocurriendo también en otras formas de sinovitis inflamatoria. El diagnóstico de quiste poplíteo puede confirmarse por ultrasonido o artrografía. En general el tratamiento del quiste se dirige a la sinovitis subyacente de la rodilla. Por lo general se inyectan esteroides en la rodilla, más que directamente en el quiste.

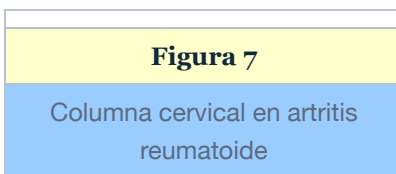
Tobillos y pies

La inflamación de los tobillos y de las articulaciones pequeñas de los pies es común. El dolor a la flexión y extensión es resultado de artritis tibiotalar, mientras que el dolor a la inversión y eversión se debe a enfermedad subtalar. Las articulaciones metatarsofalángicas son sitios de sinovitis temprana, que causa dolor en la porción anterior del pie al soportar peso [ver figura 6]. En etapas posteriores de la enfermedad existe subluxación con protrusión de las cabezas de los metatarsianos, hallux valgus y colapso del arco transversal.



Columna cervical

Las articulaciones de la columna torácica, lumbar y sacra casi no se afectan en la AR del adulto; sin embargo, la afección de la columna cervical es frecuente y puede causar dolor severo o complicaciones neurológicas.^{44,45} La lesión que ha recibido mayor atención es la subluxación atlanto-axial con la separación subsecuente de la articulación atlanto-odontoides [ver figura 7]. Esta deformidad se aprecia mejor en radiografías laterales obtenidas con el cuello en flexión, de modo que la separación del borde anterior del proceso odontoides al borde posterior del arco anterior del atlas sea mayor a 3 mm. Cuando la separación es severa el proceso odontoides puede protruir hacia el agujero magno y ejercer presión sobre la médula espinal, causando parestesias o incluso debilidad muscular en los brazos y manos. Con frecuencia el proceso odontoides se erosiona, lo que minimiza las complicaciones de presión, pero produce inestabilidad. Si el paciente requiere cirugía el anestesiólogo debe saber que tiene subluxación atlantoaxoidea para minimizar las complicaciones por la intubación.



También se observan otras lesiones de la columna cervical, incluyendo subluxación en múltiples niveles, erosiones en las articulaciones apofisiarias o fusión de dichas articulaciones. El tratamiento del dolor cervical en ausencia de subluxación significativa puede ser frustrante. Puede aplicarse tracción suave, aunque con precaución por la inestabilidad. Los collarines suaves pueden proporcionar cierto alivio temporal, pero si se usan en forma excesiva causan aumento del problema al debilitar los músculos cervicales.

Otras articulaciones

La sinovitis de las articulaciones temporomandibulares puede producir dolor al masticar y limitación al movimiento de la mandíbula. Si la articulación está muy destruida la subluxación de la mandíbula causa micrognatia. La artritis esternoclavicular es poco común, pero ocurre en el contexto de las artritis diseminadas. En la artritis cricoaritenoides aguda puede haber disfonía y dolor al deglutir, además de dolor sobre la laringe.

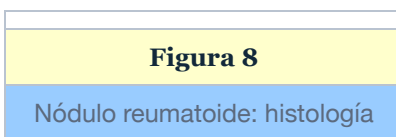
MANIFESTACIONES EXTRARTICULARES

La AR es una enfermedad sistémica, a pesar de que afecta en forma característica estructuras dentro y alrededor de las articulaciones. Sus manifestaciones sistémicas incluyen febrícula, anorexia, pérdida de peso, fatiga y debilidad muscular. La afección a órganos específicos suele ocurrir en casos de AR severa,

con títulos altos de factor reumatoide y formación de nódulos.

Nódulos reumatoides

Los nódulos reumatoides son la manifestación extrarticular más común, ocurriendo en el 15 a 20 por ciento de los pacientes. Casi todos los pacientes en los que se desarrollan nódulos son seropositivos para factor reumatoide y tienen enfermedad erosiva [ver figura 8]. Los nódulos suelen ser subcutáneos y se encuentran en áreas expuestas a presión, por ejemplo, sobre las superficies extensoras del antebrazo, la bursa olecraneana, los nudillos, las regiones isquiáticas, el tendón de Aquiles y el puente de la nariz (si se emplean anteojos). También ocurren en las vísceras. Los nódulos reumatoides son firmes y pueden estar libres o fijos al tejido conectivo (v.gr., periostio o tendones). Varían de algunos milímetros a más de 2 cm de diámetro y suelen ocurrir en racimos. Los nódulos tienen típicamente consistencia de caucho y son indistinguibles de los tofos gotosos al examen físico. La lesión contiene un centro de necrosis fibrinoide (una mezcla de fibrina y otras proteínas, como colágena degradada) rodeada de una zona de histiocitos, que tienden a distribuirse en forma radial. Linfocitos y células plasmáticas forman la capa exterior. La patogenia de los nódulos parece semejante a la de la sinovitis, con afección vascular temprana y producción local de citocinas.⁴⁶



No existe un tratamiento específico para los nódulos diferente al tratamiento de la artritis subyacente. La extirpación quirúrgica suele ser ineficaz porque vuelven a formarse, y generalmente se reserva para los casos de deterioro funcional importante o de problema cosmético. La aparición de nódulos recientes puede indicar enfermedad activa. En algunos casos se presenta producción exuberante de nódulos (nodulosis reumatoide) como complicación del tratamiento con metotrexate. La nodulosis reumatoide no es específica de la AR, ocurriendo en otras enfermedades del tejido conectivo (v.gr., LEG) o en forma aislada (v.gr., granuloma anular).

Ojos

El síndrome seco, que es parte del síndrome de Sjögren, es la manifestación ocular más común de la AR. Los síntomas incluyen sensación de arenillas, acúmulo de material mucoide seco (en especial en la mañana, inmediatamente después de despertarse) y menor producción de lágrima. La escasez relativa de lágrimas se demuestra por menor humedecimiento del papel filtro en la prueba de Schirmer. La sequedad no se limita a los ojos y afecta otras glándulas exócrinas, incluyendo las de la nariz, boca, recto y vagina. Puede ocurrir crecimiento de las glándulas lacrimales y salivales en los casos severos, aunque esto es más común en el síndrome de Sjögren primario que en la AR.

La base genética de la AR con ojos secos puede ser diferente a la del síndrome de Sjögren primario, que se asocia con antígeno HLA-DR3 en lugar de HLA-DR4.⁴⁷ Los pacientes con el síndrome primario y sin inflamación articular tienen mayor frecuencia de parotitis recurrente, fenómeno de Raynaud, púrpura, linfadenopatía, miositis y afección renal. En todos los pacientes con síndrome seco las glándulas lacrimales y salivales se caracterizan, desde el punto de vista histológico, por infiltración de linfocitos y alteración de las estructuras ductales.⁴⁸ Los pacientes con síndrome de Sjögren suelen tener títulos altos de anticuerpos anti-Ro (también denominados anti-SS-A). La meningoencefalitis, con signos neurológicos fluctuantes, constituye una complicación seria del síndrome de Sjögren. La biopsia de glándulas salivales menores en el labio puede ser de utilidad diagnóstica.

La escleritis es dolorosa y puede causar perforación de la esclera y ceguera. La episcleritis es común y con frecuencia puede tratarse con esteroides tópicos. La pérdida de matriz alrededor del limbo y la pérdida de consistencia corneal pueden causar también perforación. La uveítis y la iritis no ocurren con mayor frecuencia en la AR del adulto que en la población general.

Pulmones

La forma más común de afección pulmonar es la pleuresía con derrame.^{49,50} Con frecuencia existe evidencia de pleuritis en el examen posmortem, pero la pleuresía clínica ocurre en menos del 10 por ciento de los pacientes. Los datos clínicos incluyen grados variables de dolor y disnea de inicio gradual. Los derrames suelen tener concentraciones de proteína mayor de 3 a 4 g/dl, así como concentraciones de glucosa menores de 30 mg/dl,⁵¹ que se han atribuido a un defecto primario en el transporte de glucosa. La cuenta de leucocitos rara vez es mayor de 5,000/mm³ y está dominada por linfocitos. El nivel de deshidrogenasa láctica suele estar muy aumentado, y en ocasiones también el contenido de lípidos es alto. Los niveles de complemento suelen ser bajos y existen factores reumatoideos. La biopsia pleural revela fibrosis inespecífica o granulomas. Los derrames pleurales suelen resolverse en forma espontánea en meses. En ocasiones se requiere de aspiración repetida para aliviar la disnea y, si los derrames constituyen un problema, es útil la instilación de esteroides.

Pueden ocurrir nódulos reumatoideos en el parénquima pulmonar, así como en la superficie pleural. Varían en tamaño de apenas detectables a varios centímetros de diámetro, pueden ser únicos o múltiples y con el tiempo se cavitan. Estos nódulos son difíciles de distinguir por radiografía de las lesiones tuberculosas o malignas y suelen requerir mayor evaluación, incluyendo biopsia.

La fibrosis pulmonar intersticial sintomática y progresiva, que produce tos y disnea aunada a cambios radiográficos con un patrón reticular difuso (i.e., pulmón en panal de abeja) suele asociarse con títulos altos de factor reumatoide. El daño es indistinguible desde el punto de vista histológico de la fibrosis pulmonar difusa. Las radiografías de tórax muestran engrosamiento pleural, nódulos, infiltrados difusos o en parches y un defecto ventilatorio restrictivo que se caracteriza por reducción en la tasa de difusión de CO.⁵² Estas alteraciones suelen asociarse con tabaquismo, otras manifestaciones extrarticulares y enfermedad activa. También puede desarrollarse bronquiolitis obliterante, una forma poco usual de

obstrucción de las vías respiratorias, que suele asociarse con una etiología viral o tóxica.

Corazón

La afección cardíaca es común, pero rara vez sintomática. Se ha encontrado evidencia ecocardiográfica de derrame o engrosamiento pericárdico en alrededor de la tercera parte de los pacientes estudiados.⁵³ Los datos de autopsia incluyen nódulos reumatoides, pericarditis cicatricial o activa, miocarditis, endocarditis y fibrosis valvular.

La pericarditis sintomática es más frecuente en pacientes con enfermedad seropositiva. Las manifestaciones incluyen dolor torácico, frote y derrames pleurales asociados. Los derrames pericárdicos de la AR son parecidos a los pleurales. El tamponade cardíaco es raro, lo mismo que la pericarditis constrictiva.

Los nódulos reumatoides y la inflamación en las valvas y en el sistema de conducción pueden causar alteraciones de la conducción, incluyendo bloqueo cardíaco completo. La insuficiencia aórtica secundaria a aortitis y dilatación de la raíz aórtica puede causar insuficiencia cardíaca congestiva.⁵⁴

Sangre

La anemia leve de la enfermedad crónica, causada por mala utilización de las reservas de hierro, es la regla en la AR activa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) suelen causar pérdida de sangre por el tubo digestivo y deficiencia de hierro. Aunque los niveles de eritropoyetina no están disminuidos, la administración exógena de este factor de crecimiento alivia la anemia.⁵⁵

La constelación de AR con esplenomegalia y leucopenia se conoce como síndrome de Felty.^{56,57} La cuenta promedio de leucocitos en pacientes con este síndrome suele ser de 1,500 a 2,000/mm³, y la cuenta promedio de granulocitos es de 500 a 1,000/mm³. Es rara la trombocitopenia severa. Las infecciones, en especial de la piel, de la región perianal y de los pulmones, son frecuentes y suelen ser causadas por organismos comunes. Otros datos en el síndrome de Felty incluyen hepatomegalia, linfadenopatía y ulceraciones cutáneas crónicas.

La neutropenia es resultado de la marginación vascular excesiva de leucocitos, aumento en la destrucción periférica de los mismos por anticuerpos antigranulocito IgG e IgM,⁵⁸ y efectos inhibitorios de las células T supresoras sobre la granulocitopoyesis. Algunos casos de síndrome de Felty se asocian con expansión oligoclonal o monoclonal de linfocitos granulares grandes en la sangre y representan una forma de leucemia crónica.⁵⁹ La esplenectomía suele producir un aumento en la cuenta de leucocitos, pero este es sostenido en solo el 30 por ciento de los pacientes. La esplenectomía está indicada solo cuando ocurren infecciones recurrentes relacionadas con la neutropenia. El cloruro de litio puede aliviar la neutropenia, lo mismo que el tratamiento para la artritis activa con fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexate.⁶⁰ El tratamiento con factores estimuladores de colonias recombinantes, como el factor

estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) puede aumentar la cuenta de granulocitos en sangre periférica en pacientes con síndrome de Felty. El medicamento debe administrarse durante periodos prolongados de tiempo porque si se suspende ocurren recaídas.

Afección neuromuscular

Es común la debilidad de los músculos adyacentes a las articulaciones con sinovitis activa. La neuropatía más común es la compresión del nervio mediano causada por sinovitis de la muñeca. También ocurre atrapamiento del nervio cubital a nivel del codo o de ramas del nervio sural en el túnel del tarso.

La mononeuritis múltiple, un trastorno sensorimotor peligroso, se observa en forma típica en pacientes que tienen enfermedad severa con vasculitis necrosante y, con frecuencia, depósitos de complejos inmunes en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan los nervios afectados.⁶¹ En los casos leves puede encontrarse solo desmielinización segmentaria sin alteraciones vasculares. Se ha reportado meningitis aséptica por una reacción de hipersensibilidad a los AINE.⁶²

Vasos sanguíneos

La vasculitis en los pequeños vasos de la sinovia es una característica en la AR temprana, pero también ocurre inflamación vascular más diseminada de las arterias musculares de tamaño mediano en varones de mayor edad con enfermedad avanzada, nódulos reumatoides y títulos altos de factor reumatoide. Esta afección de los vasos de mayor tamaño es diferente de la de pequeños vasos, que incluye vasculitis leucocitoclástica o infartos de los pliegues ungueales. La evolución y pronóstico de la vasculitis reumatoide sistémica es semejante a la de la poliarteritis nodosa. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con vasculitis reumatoide tienen polineuropatía (mononeuritis múltiple), ulceraciones en la piel, púrpura e infartos cutáneos (que en ocasiones progresan a gangrena). También son comunes las manifestaciones de isquemia visceral, incluyendo perforaciones intestinales, infarto al miocardio e infarto cerebral. El tratamiento suele requerir esteroides en dosis altas, tratamiento con ciclofosfamida o ambos, y aún así puede no ser eficaz.

Otros sistemas

Además de las lesiones gástricas y duodenales causadas por los AINE, las complicaciones gastrointestinales son raras en la AR. Los nódulos reumatoides pueden afectar la faringe y el esófago. Son comunes las elevaciones discretas de las enzimas hepáticas, que suelen relacionarse con medicamentos. En el síndrome de Sjögren ocurren otras alteraciones hepáticas, en especial elevación en la fosfatasa alcalina sérica y de los niveles de 5'-nucleotidasa.⁶³ Estas lesiones hepatobiliares se atribuyen a respuestas inmunes a antígenos cruzados salivales y biliares. La infección por hepatitis C se asocia también con desarrollo de síndrome seco.⁶⁴ La AR rara vez causa lesiones renales específicas, éstas se deben más bien a AINE, sales de oro o amiloidosis.

Datos radiográficos y de imagen

Debido a que la destrucción temprana en la articulación se limita a la membrana sinovial, las radiografías no suelen ser útiles en esta fase de la AR. Los cambios en los tejidos blandos en el líquido sinovial o de engrosamiento capsular, que pueden reportarse en la radiografía, suelen ser obvios al examen físico. En los primeros meses de evolución suele ocurrir osteopenia yuxtarticular de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de la mano. La reducción del espacio articular por pérdida del cartílago requiere por lo menos 6 meses de enfermedad activa e indica daño irreversible al cartílago articular. La visualización artroscópica del cartílago articular (v.gr., en la rodilla) identifica el daño al cartílago en forma más temprana, pero no tiene valor para el manejo de la AR. La esclerosis subcondral es una característica de la osteoartritis, pero no de la AR. La periostitis prominente, con formación de hueso nuevo, es mucho más común en la artritis psoriásica o el síndrome de Reiter.

Las erosiones óseas se observan mejor en los márgenes articulares, en donde la sinovia se refleja cerca su fijación a la cápsula. El hueso en esta región (la llamada zona desnuda) no está protegida por una capa de cartílago y es atacado en forma directa por la sinovial invasora. Las erosiones de la AR pueden ser difíciles de distinguir de las de la gota: las últimas tienden a tener bordes agudos y colgantes de hueso, mientras que las primeras son más pequeñas y de forma irregular. Pueden observarse zonas radiolúcidas como quistes en las articulaciones de mayor tamaño. En ocasiones se reabsorben porciones enteras del hueso adyacente a las articulaciones, como los extremos de los metacarpianos y la apófisis estiloides del cubital. La destrucción del cartílago causada por la AR tiende a distribuirse en forma regular en la articulación. Por ejemplo, en la AR disminuyen tanto el compartimiento medial como el lateral de la rodilla, mientras que en la osteoartritis se afecta con más frecuencia el compartimiento medial. La progresión de las erosiones toma tiempo, rara vez es necesario repetir las radiografías antes de cada 12 meses.

La IRM puede distinguir el pannus sinovial del cartílago y del líquido sinovial, y detectar su invasión a las estructuras de la articulación. El uso de medios de contraste IV, como gadolinio, permite evaluar en forma exacta la invasión y volumen sinovial. La IRM ha sustituido a la artrografía en la evaluación de articulaciones grandes, como las rodillas.⁶⁵ Por desgracia, su alto costo impide su uso en el diagnóstico o evaluación rutinarios.

Estudios de laboratorio

En la AR suelen existir anemia normocítica normocrómica leve y trombocitosis. La cuenta de leucocitos suele ser normal, aunque ocurre neutropenia en asociación con esplenomegalia en el síndrome de Felty. La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele estar elevada en la AR activa y es útil para vigilar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los resultados de la química sanguínea son normales, aunque puede existir elevación enzimática por AINE o metotrexate. El examen general de orina suele ser normal.

Alrededor del 85 a 90 por ciento de los pacientes con AR son seropositivos para el factor reumatoide. Si se desarrolla seropositividad, esto suele suceder durante el primer año de la enfermedad. Del 1 al 5 por ciento de los individuos normales tienen resultados de factor reumatoide positivo, y el porcentaje es aún mayor en los ancianos. Muchos trastornos inflamatorios crónicos además de la AR se asocian con factor reumatoide positivo, aunque los títulos suelen ser menores.

Otras pruebas serológicas de uso común para diagnosticar enfermedades reumáticas tienen poco valor en la AR. Pueden existir anticuerpos antinucleares (AAN) en títulos bajos. Si se detectan anticuerpos anti-ADN casi siempre están dirigidos contra ADN de cadena sencilla, más que de doble cadena. Los anticuerpos contra los antígenos asociados al síndrome de Sjögren (SS-A y SS-B) pueden ser positivos. Los niveles de complemento sérico son normales en la AR no complicada, la hipocomplementemia sugiere vasculitis reumatoide sistémica. Las pruebas serológicas para virus pueden ayudar a identificar pacientes con artritis posrubéola o infección por parvovirus B19. La serología para hepatitis B y C también puede proporcionar información útil, pero estas infecciones pueden causar poliartritis simétrica autolimitada que semeja AR.

El análisis del líquido sinovial apoya el diagnóstico, pero rara vez lo establece per se. El líquido sinovial en la AR tiene color pajizo y aspecto ligeramente turbio. Pueden aspirarse porciones de fibrina y en ocasiones pequeños fragmentos de sinovia. La cuenta de leucocitos varía de 2,000 a 20,000/mm³. En la cuenta diferencial la mayoría de las células (50 a 80 por ciento) son neutrófilos y el resto linfocitos (principalmente células T) y monocitos. La glucosa en el líquido sinovial suele ser normal, lo que distingue a la AR de las infecciones agudas. Los niveles de complemento en el líquido son bajos en las articulaciones inflamadas a pesar de la abundante producción de proteínas del complemento por la membrana sinovial.

Diagnóstico diferencial

El inicio y evolución de la AR pueden ser muy variables y la falta de un marcador biológico específico dificulta el diagnóstico. Se requiere una observación prolongada y la integración de datos clínicos y de laboratorio que satisfagan los criterios establecidos.

El Colegio Americano de Reumatología ha formulado criterios diagnósticos [*ver tabla 1*]. Si es posible, deben descartarse otros padecimientos que simulan AR. Los pacientes con otras enfermedades reumáticas pueden tener una artritis poliarticular simétrica que parezca AR. La presencia de AAN a títulos altos, anticuerpos contra ADN de doble cadena, complemento sérico bajo y afección a órganos importantes (en especial nefritis) son datos que indican LEG. El examen físico cuidadoso con frecuencia ayuda al clínico a distinguir otras enfermedades reumáticas. En el anciano la polimialgia reumática puede presentarse con sinovitis periférica, aunque la rigidez muscular importante y una VSG muy elevada (por lo general mayor de 80 a 100 mm/h) son útiles en el diagnóstico diferencial.

Los trastornos metabólicos como la gota y las artropatías por depósito de cristales de pirofosfato de

calcio pueden simular AR. Las radiografías pueden indicar erosiones gotosas o condrocalcinosis características. El encontrar cristales en el líquido sinovial distingue a estos padecimientos de la AR. La artritis séptica también es relativamente fácil de identificar por medio del examen clínico y la evaluación del líquido sinovial.

Las espondiloartropatías seronegativas pueden representar un reto diagnóstico cuando cursan con enfermedad poliarticular periférica. En general se distinguen por su falta de simetría, la distribución de las articulaciones afectadas (por lo general se afectan más las extremidades inferiores que las superiores, y las articulaciones grandes que las pequeñas), la ausencia de factor reumatoide, la presencia de cambios óseos proliferativos en las radiografías y las lesiones cutáneas características. Sin embargo, en algunos casos la artritis psoriásica puede tener un cuadro clínico casi idéntico al de la AR.

La rigidez matinal y la afección de las articulaciones de la muñeca y de las metacarpofalángicas son poco comunes en la osteoartritis, que típicamente afecta las articulaciones de carga y las articulaciones interfalángicas distales. Los pacientes con osteoartritis suelen ser seronegativos para el factor reumatoide y no tener erosiones marginales. Los derrames sinoviales no son inflamatorios, con una cuenta de leucocitos menor de 2,000/mm³ y predominio de células mononucleares.

Las articulaciones reumatoides son más susceptibles a la infección bacteriana que las normales y la sepsis agregada puede no ser muy aparente. Los signos habituales (v.gr., eritema localizado, aumento del dolor y limitación al movimiento) pueden ser difíciles de distinguir de la sinovitis reumatoide subyacente o pueden ser suprimidos por el tratamiento antirreumático. Pueden afectarse en forma simultánea varias articulaciones y el diagnóstico requiere artrocentesis y cultivo.

Tratamiento

El tratamiento óptimo requiere conocer la evolución tan variable del padecimiento. Pueden hacerse predicciones estadísticas sobre la evolución a partir de los datos clínicos y las alteraciones de laboratorio, pero las remisiones y exacerbaciones son comunes y deben valorarse los riesgos asociados con los medicamentos y la cirugía en función de esta incertidumbre. El paciente debe conocer los riesgos de tomar o no un medicamento. La sinovitis activa que persiste durante un año o más después del inicio de la AR causa daño irreversible al cartílago y destrucción de la articulación. Por lo tanto, debe hacerse cualquier esfuerzo por suprimir la sinovitis por medios farmacológicos durante los primeros meses.

Ningún clima o dieta específicos alteran la evolución de la AR. Los remedios no convencionales, incluyendo los extractos de cartílago, rara vez tienen más que un efecto placebo. Sin embargo, estos tratamientos pueden aceptarse si no interfieren con los tratamientos ya probados. Además de la educación sobre la enfermedad, el tratamiento incluye alivio del dolor, conservar la fuerza y función articular, prevenir deformidades y atender las complicaciones sistémicas. La intervención quirúrgica es importante no sólo para sustituir las articulaciones destruidas, sino en ocasiones para restablecer la función o prevenir mayor daño.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Los medicamentos se usan para analgesia, control de la inflamación e inmunosupresión. En el caso de algunos agentes actualmente disponibles, solo existen datos empíricos que apoyen su uso y su mecanismo de acción se desconoce. En los estudios formales de medicamentos individuales se miden en forma sistemática las articulaciones inflamadas, la magnitud de la inflamación y el rango de movilidad articular. También se evalúan datos de laboratorio (v.gr., velocidad de sedimentación y hematocrito) y datos subjetivos (v.gr., dolor y rigidez matinal). Después se analiza la información de modo global. Suele observarse cierta mejoría objetiva y subjetiva con cualquier agente, y los efectos del placebo pueden ser asombrosos [*ver tabla 2 y figura 9*].

Figura 9
Tratamiento de la artritis reumatoide

Tabla 2 Comparación de varios tratamientos antirreumáticos

Medicamento	Velocidad de respuesta; inicio de acción	Magnitud de la eficacia (0-++++)	Toxicidad principal	Dosis
AINE	>75%; <2 sem	+	Erosión gástrica, renal	Variable
Metotrexate	>70%; 6-8 sem	+++	Hepática (fibrosis, elevación enzimas), hematológica, úlcera orales	7.5-15 mg/sem
Oro	30%; 3-6 meses	++	Erupción cutánea, hematologica, renal	50 mg/sem IM x 6 meses
Sulfato	> 30%; 2-3 meses	++	Dispepsia, hemólisis en la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	1 g bid o tid
Hidroxicloroquina	30-50%; 2-6 meses	++	Retinopatía, miopatía, hiperpigmentación	200 mg bid
Prednisona	>90%; < 1 sem	+++	Atrofia de piel, cataratas, osteoporosis, necrosis avascular	5.0-7.5 mg/día
Ciclosporina	30%; 2-3 meses	++	Renal (irreversible), hipertensión, hipertriosis, inmunosupresión	2.5-5.0 mg/día
Azatioprina	30-50%; 2-3 meses	++	Hematológicas, inmunosupresión, colestasis	100-150 mg/día
Leflunomida	50%; 2-3 meses	++	Hepática, teratogénico, gastrointestinal, erupción cutánea	100 mg/día x 3, después 20 mg/día
Etanercept	50-70%; 1-2 meses	+++	Reacción en el sitio de la inyección, vigilancia inmunológica	25 mg SC dos veces por semana

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

La aspirina sigue siendo un medicamento importante en el tratamiento inicial de la AR, pero su uso ha

disminuido en forma sustancial por la disponibilidad de nuevos AINE. Su principal ventaja es su bajo costo, pero esta es relativa ahora que existen muchos AINE genéricos que se venden sin receta médica. Si se administra en forma apropiada, la aspirina ayuda a disminuir la inflamación en las articulaciones afectadas, alivia la rigidez y contribuye al bienestar del paciente. La pérdida de sangre por tubo digestivo y la interferencia con la función plaquetaria (al inhibir en forma irreversible la cicloxigenasa [COX] plaquetaria) puede ameritar su suspensión. Los compuestos de salicilato no acetilado, como el salicilato colina o el trisalicilato colina de magnesio, producen menos irritación gástrica que la aspirina, pero son más costosos y tienen menos efecto antiinflamatorio.

Es posible que los otros AINE no sean más eficaces que la aspirina, pero pueden tener ciertas ventajas (v.gr., menos efectos GI, mejor farmacocinética y por lo general se requieren menos pastillas al día, lo que facilita el cumplimiento). El análogo de prostaglandina misoprostol puede suprimir la toxicidad GI por AINE⁶⁶ y debe considerarse su uso en pacientes que requieren medicación antiinflamatoria pero que tienen historia de úlcera duodenal o gastritis.⁶⁷ Es probable que la infección por *Helicobacter pylori*, los salicilatos y los AINE sean factores de riesgo independientes para las úlceras pépticas.⁶⁸

Fuera de la farmacocinética, existen pocas diferencias farmacológicas significativas entre los diversos AINE. Se dice que el sulindaco tiene menos toxicidad renal, pero la relevancia clínica de este aspecto no es certera.⁶⁹ La mayoría de los AINE actualmente disponibles bloquean en forma no selectiva tanto la cicloxigenasa que se expresa en forma constitutiva COX-1 como la cicloxigenasa inducible COX-2. Los médicos en general deben familiarizarse con un número limitado de estos agentes e individualizar el tratamiento.

En la actualidad existen inhibidores selectivos de COX-2 (v.gr., celecoxib y rofecoxib) que son también antiinflamatorios y analgésicos eficaces.⁷⁰ Estos fármacos tienen menos efectos adversos GI que los inhibidores COX no selectivos, además no bloquean la función plaquetaria y pueden usarse en ciertas situaciones en las que los AINE tradicionales podrían estar contraindicados. Sin embargo, los agentes tanto selectivos como no selectivos pueden alterar el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular. El celecoxib se administra en dosis de 100 a 200 mg por vía oral dos veces al día.

Se recomienda administrar agentes de segunda línea además de los AINE si (1) los síntomas no mejoran suficiente después de 3 meses de AINE, (2) el paciente tiene enfermedad seropositiva agresiva o (3) existe evidencia radiográfica de erosiones o destrucción articular.

Metotrexate

El medicamento de segunda línea más eficaz es el metotrexate, que ha sustituido al oro inyectable como el medicamento de elección para la AR que no se controla en forma eficaz con AINE. El metotrexate no solo alivia los signos y síntomas de la enfermedad, sino que también disminuye la VSG y aumenta el hematocrito.^{71,72} Es probable que también detenga la aparición de erosiones óseas, quizá al disminuir la expresión de enzimas destructivas como la colagenasa en la membrana sinovial.^{73,74}

El metotrexate se administra en dosis semanales por vía oral, comenzando con 7.5 mg y, si es necesario, aumentando hasta 15 mg en 3 meses. La respuesta al tratamiento suele ser relativamente rápida y ocurre mejoría en 1 a 2 meses. Más del 70 por ciento de los pacientes tienen una respuesta satisfactoria al metotrexate y la mitad siguen tomando el medicamento por lo menos durante 5 años. La eficacia sigue siendo excelente incluso después de años de usarlo.⁷⁵ No son comunes las remisiones completas, aunque la sensación de bienestar del paciente suele mejorar en forma dramática. La inflamación puede reaparecer en semanas después de suspenderlo. Se requiere vigilar los parámetros hematológicos y hepáticos cada 4 a 8 semanas. La principal acción del metotrexate en las dosis usadas en la AR es antiinflamatoria, aunque se ha reportado inmunosupresión que causa neumonía por *Pneumocystis*.

Los factores de riesgo para toxicidad incluyen alcoholismo, diabetes, obesidad, edad avanzada y enfermedad renal. La principal preocupación es la fibrosis hepática, aunque también son importantes la toxicidad a la médula ósea y la esterilidad. El metotrexate es un teratógeno potente y no debe usarse en mujeres en edad reproductiva a menos que empleen una forma confiable de anticoncepción. Puede desarrollarse enfermedad pulmonar intersticial idiosincrática, incluso en dosis bajas.⁷⁶ Otras reacciones adversas incluyen náusea, estomatitis, leucopenia, diarrea y elevación de los niveles de aminotransferasas. Algunos de estos efectos tóxicos (en especial las úlceras orales) pueden minimizarse con la administración profiláctica de ácido fólico, 1 mg/día.⁷⁷ La hepatotoxicidad, con fibrosis o cirrosis significativas es muy poco común, por lo que la mayoría de las instituciones han abandonado la vigilancia de rutina con biopsia hepática.^{78,79} Debe realizarse una biopsia en los pacientes con alteraciones persistentes en las pruebas de función hepática que no se resuelven pronto al suspender el medicamento. Otros medicamentos que interfieren con el metabolismo del folato (v.gr., trimetoprim) deben usarse con precaución en los pacientes que toman metotrexate.

Medicamentos antipalúdicos y sulfasalazina, aislados y en combinación

El medicamento antipalúdico hidroxiclороquina es útil como medicamento de segunda línea para la AR.⁸⁰ Su tasa de respuesta es menor que la del metotrexate y el grado de mejoría es menos impresionante; sin embargo, su seguridad relativa lo hace un medicamento ideal para pacientes con enfermedad temprana leve o como agente aditivo en la terapia combinada. Las reacciones adversas a los antimaláricos consisten principalmente en retinopatía, que puede causar una disminución irreversible en la visión. Esta reacción es rara y puede minimizarse con exámenes oftalmológicos periódicos.

La sulfasalazina también es útil.⁸¹ Es eficaz en por lo menos el 30 por ciento de los pacientes en dosis de 2 a 3 g/día dividida en 3 tomas. Solo se han reportado efectos adversos moderados, en especial molestia gastrointestinal. La sulfasalazina es bien tolerada y más del 30 por ciento de los pacientes la continúa tomando por lo menos durante 5 años.⁸²

Un porcentaje significativo de pacientes con AR no tiene alivio sintomático satisfactorio con un solo modificador de la enfermedad. Esta falta de respuesta ha orillado a los investigadores clínicos a estudiar

esquemas combinados,⁸³ pero la mayoría de los estudios realizados son anecdóticos o poco controlados. Un estudio prospectivo que examinó la azatioprina y el metotrexate solos o en combinación demostró seguridad pero ningún beneficio aditivo.⁸⁴ Un estudio de 2 años encontró que la combinación de metotrexate, sulfasalazina e hidroxicloroquina es más eficaz que cualquier de los agentes solos.⁸⁵

Sales de oro

Las sales de oro inyectables disminuyen la inflamación y aumentan la posibilidad de remisión. El oro fue alguna vez el agente modificador de elección, pero su eficacia relativamente modesta y su perfil de efectos adversos, aunado con el mayor uso de metotrexate y tratamiento anticitocinas, ha causado una disminución importante en su uso. Aunque el mecanismo de acción de los compuestos de oro no se conoce del todo, parece que altera la función de los fagocitos mononucleares en el sitio de la inflamación. El tratamiento suele consistir en la administración intramuscular de un compuesto como aurotiomalato sódico en una dosis de prueba de 10 mg, seguido de una sola dosis de 25 mg una semana después y después de 50 mg a la semana por 20 semanas. Si en ese momento se obtiene una respuesta satisfactoria, el compuesto puede administrarse cada 15 días por varios meses y después en forma mensual por un periodo indefinido. Cuando ocurre una buena respuesta, ésta suele presentarse en los primeros 6 meses; si no existe respuesta después de 20 dosis es poco probable que más dosis sean útiles. La tasa de respuesta al oro es de alrededor del 30 por ciento, aunque la toxicidad y la falta de eficacia causan su suspensión en casi el 90 por ciento de los pacientes en 5 años.

Los principales efectos adversos incluyen reacciones hematológicas, renales y cutáneas. Las preparaciones de oro oral parecen ser menos tóxicas que las inyectables, pero son menos eficaces. Aunque la incidencia de toxicidad es alta con el oro inyectable, la mayoría de las reacciones son de tipo cutáneo o estomatitis leves y transitorias, que son de poca consecuencia y no requieren su suspensión permanente. Las reacciones hematológicas incluyen leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. Por fortuna la mayoría de las alteraciones hematológicas desaparecen en forma espontánea cuando se suspende el oro, aunque en casos severos puede requerirse tratamiento con esteroides o dimercaprol. La proteinuria temporal es común en los pacientes con este tipo de tratamiento, pero el síndrome nefrótico o la nefritis francos no son comunes.

Tratamiento anticitocinas

La interferencia con la función del FNT, sea por bloqueo con un receptor soluble o administrando un anticuerpo monoclonal, es eficaz para tratar la artritis reumatoide en los humanos.^{86,87} Per se, el receptor soluble de FNT de 75 kd tiene una vida media biológica muy corta. Se ha usado la tecnología recombinante para fusionar el receptor con la porción Fc de una molécula de inmunoglobulina, prolongando mucho la vida media y haciendo posible su administración por vía subcutánea dos veces por semana. La proteína de fusión es de origen totalmente humano y no se ha detectado la formación de anticuerpos contra ella. La reacción adversa más común es inflamación local en el sitio de inyección. Debido a que el FNT es importante en la defensa del huésped y quizá en la vigilancia de tumores, la

alteración de estas funciones en los pacientes tratados constituye un problema teórico, pudiendo causar mayor riesgo de infección e incluso cáncer. Más intrigante es la inducción de anticuerpos antinucleares y anti-ADN y, en algunos casos, LEG franco en pacientes tratados con anti-FNT-a. Se requieren estudios a largo plazo de un número grande de pacientes para evaluar estos problemas. Mientras tanto, el agente está indicado para pacientes con AR avanzada y severa. No se ha definido si el anticuerpo monoclonal es más eficaz que el receptor soluble. El uso de anticuerpos monoclonales puede limitarse a largo plazo por la aparición de anticuerpos neutralizantes que interfieran con la actividad biológica o causen enfermedad del suero. Ambos agentes parecen ser seguros cuando se usan en combinación con metotrexate y su eficacia es aditiva.⁸⁸

En la actualidad otros enfoques anticitocinas están en etapa de investigación. Por ejemplo, se ha probado el IL-1ra en un estudio doble ciego y prospectivo, demostrando una actividad antiinflamatoria moderada.⁸⁹ El tratamiento con IL-1ra también parece tener actividad modificadora de la enfermedad determinada por una reducción en la progresión radiográfica. Los anticuerpos contra el receptor de IL-6 también pueden ser eficaces y se realizan investigaciones sobre citocinas supresoras como IL-10, IL-4 e IL-11.

Esteroides

Los esteroides son de los más potentes agentes antiinflamatorios disponibles. Cuando se usan en forma sistémica disminuyen la inflamación y dolor articular, la rigidez matinal y mejoran la capacidad funcional. Por desgracia, las dosis necesarias para mantener esta mejoría suelen ser suficientemente altas como para asociarse con efectos adversos a largo plazo (v.gr., osteoporosis, osteonecrosis, mayor susceptibilidad a infección, cataratas, miopatía y mala cicatrización de heridas). Rara vez puede usarse el tratamiento en días alternos para disminuir estos efectos adversos porque los pacientes con AR suelen tener mayor sintomatología el día que no toman el medicamento. La idea general es que los esteroides no alteran el curso de la enfermedad ni afectan el grado final de daño a las articulaciones u otras estructuras; sin embargo, un estudio indica que la prednisolona en dosis bajas administrada en fase temprana puede disminuir la progresión radiográfica.⁹⁰ En muchos casos el uso a largo plazo de prednisona o un esteroide equivalente en dosis de 5.0 a 7.5 mg/día parece suficientemente útil para justificar su uso. Sin embargo, los esteroides sistémicos, incluso en dosis bajas, se asocian con pérdida acelerada de hueso, a pesar de que permitan a los pacientes tener mayor actividad física. A las mujeres posmenopáusicas que requieren tratamiento diario con prednisona, incluso en dosis bajas, debe administrarse sustitución de estrógenos y calcio y vitamina D (calcitriol) suplementarios.⁹¹

Los esteroides intrarticulares también son útiles en las recaídas limitadas. La administración de estos agentes requiere una técnica aséptica cuidadosa y la inyección de un anestésico local (v.gr., lidocaína) con una preparación glucocorticoide insoluble (v.gr., hexacetónido de triamcinolona, 20 a 40 mg) en una articulación grande. Pueden inyectarse cantidades más pequeñas (5 a 15 mg) en las articulaciones pequeñas, bursas y vainas tendinosas. Estas inyecciones locales suelen permitir alivio del dolor y la inflamación en días y no causan con frecuencia efectos adversos serios. El riesgo de infección suele ser de

uno en 10,000 procedimientos. Los efectos benéficos pueden durar semanas a meses (en promedio alrededor de 3 meses), pero las inyecciones repetidas pueden causar aumento en la destrucción del cartilago, osteonecrosis y ruptura de tendones. Por lo tanto, los esteroides intrarticulares son útiles solo para aliviar en forma ocasional la inflamación en una o dos articulaciones especialmente sintomáticas.

Agentes inmunosupresores

Se han usado agentes alquilantes, en especial la ciclofosfamida, y los antimetabolitos como la azatioprina, en pacientes con enfermedad progresiva y severa que no responden a las medidas ya descritas.^{92,93} Estos fármacos reducen la inflamación, aumentan la fuerza y quizá reducen la frecuencia de nuevas erosiones articulares. La ciclofosfamida también es eficaz para controlar la vasculitis reumatoide en algunos pacientes. La toxicidad hematológica y gastrointestinal puede ser severa, y la cistitis hemorrágica es una complicación importante del tratamiento con ciclofosfamida oral. La azatioprina es más segura, pero su eficacia es modesta. El riesgo potencial de inducir neoplasias y alteraciones cromosómicas restringe la utilidad de estos agentes.

La ciclosporina es un inmunosupresor más específico que la azatioprina o la ciclofosfamida y ha sido usado en forma extensa en el rechazo de trasplantes. Sus efectos adversos frecuentes consisten en hipertensión y reducción en la depuración de creatinina, relacionados en general con la dosis acumulada. En la AR se usa una dosis de 2.5 a 5.0 mg/kg/día como alternativa a la ciclofosfamida o la azatioprina en pacientes que requieren tratamiento inmunosupresor, siempre y cuando se vigile en forma cuidadosa la posibilidad de toxicidad renal.⁹⁴ A pesar de los efectos inmunosupresores potentes de la ciclosporina, solo la tercera parte de los pacientes tienen una respuesta clínica del 50 por ciento con este medicamento.

Recientemente se autorizó el uso de leflunomida para la AR. Este medicamento bloquea la síntesis de pirimidina requerida para que los linfocitos estimulados proliferen. In vitro inhibe la proliferación estimulada por mitógenos tanto de células B como T. Estudios aleatorios y controlados han demostrado que la leflunomida es eficaz en el tratamiento de la AR activa.⁹⁵ Debido a que su vida media es de 11 a 16 días, se requieren dosis de impregnación para lograr niveles sanguíneos terapéuticos con rapidez. Los efectos adversos incluyen diarrea, toxicidad hepática, erupción cutánea y pérdida reversible de cabello. Se requiere vigilancia periódica de las enzimas hepáticas, y aún no se ha evaluado si puede combinarse con seguridad con metotrexate. Los estudios en animales han demostrado defectos al nacimiento con el uso de leflunomide, por lo que este agente no debe usarse en mujeres embarazadas o en edad reproductiva que no empleen una forma confiable de anticoncepción.

Otros tratamientos

La minociclina parece proporcionar beneficio en ciertos estudios, aunque la mejoría es modesta y no siempre reproducible.⁹⁶ Su mecanismo de acción no es claro y puede relacionarse con la capacidad de los análogos de tetraciclinas de inhibir las metaloproteinasas. Las investigaciones actuales sobre

tratamientos para AR incluyen productos recombinantes y anticuerpos monoclonales humanizados. Algunas de estas preparaciones han dado resultados promisorios en estudios preliminares abiertos pero han fracasado en los estudios controlados. Esto es especialmente cierto para los anticuerpos dirigidos contra marcadores de células T (v.gr., CD4).⁹⁷ Otros tratamientos novedosos tienen éxito dudoso. La tolerancia oral con colágena tipo II no ha dado beneficios significativos. Los suplementos dietéticos con aceites de pescado, que contienen ácidos grasos omega-3, reducen la síntesis de los metabolitos inflamatorios del ácido araquidónico y pueden ser un adyuvante útil para pacientes seleccionados.⁹⁸ El uso de condroitín sulfato y glucosamine para el tratamiento de la AR no se ha evaluado del todo, aunque al parecer el riesgo para los pacientes es mínimo.

La FDA ha autorizado también la columna de inmuoadsorción de proteína A de *Staphylococcus* (Prosorba) para el tratamiento por medio de aféresis durante 12 semanas de los pacientes con AR que no responden o no pueden tolerar los modificadores de la enfermedad. Su eficacia clínica debe demostrarse en estudios controlados más extensos. El mecanismo de acción de la columna de inmuoadsorción en la AR se desconoce, lo mismo que la duración del beneficio después de terminar el tratamiento. Esta columna ha sido usada para manejar púrpura trombocitopénica idiopática desde 1987.

TERAPIA FISICA

En ocasiones es útil la hospitalización, aunque lo adecuado de esta medida en una era de atención costo-beneficio es dudoso. Son de gran valor el retirar al paciente del ambiente estresante del hogar e instituir un programa de reposo combinado con terapia física. Las férulas para las articulaciones inflamadas pueden disminuir la sinovitis y evitar las deformidades.

La fisioterapia tiene un papel importante en el tratamiento de la AR aunque no existen datos que comprueben que cambia la evolución del padecimiento. Los ejercicios pasivos de rango de movimiento ayudan a evitar contracturas. Los ejercicios isométricos aumentan la fuerza muscular sin someter a las articulaciones inflamadas a un mayor desgaste y los ejercicios isotónicos aumentan la fuerza muscular y ayudan a conservar la función. La mayoría de las medidas físicas, como tinas de remolino, cera caliente, ultrasonido y diatermia, hacen que el paciente se sienta mejor durante el procedimiento y quizá cierto tiempo después, pero no ofrecen un beneficio funcional a largo plazo, ni antiinflamatorio o modificador de la enfermedad significativo. Por ello, muchos pacientes se desilusionan de estas medidas. Es importante que los pacientes mantengan una vida activa y son útiles las guías de terapia física para realizar ejercicios de rango de movimiento y entrenamiento aeróbico. La natación u otros ejercicios en el agua son especialmente útiles y minimizan la carga sobre las extremidades inferiores.

CIRUGIA

La cirugía es útil virtualmente en todas las fases de la AR. Sus indicaciones incluyen dolor intratable y deterioro de la función. El cartílago erosionado, los ligamentos rotos y la destrucción progresiva del hueso pueden causar deterioro funcional severo que solo es susceptible de corrección quirúrgica. Además

de restablecer la función en las articulaciones de carga, la cirugía puede también restablecer la función en las manos muy deformadas. En una articulación como la muñeca la sinovectomía dorsal puede evitar ruptura de los tendones extensores. Aunque la sinovitis proliferativa recurre con frecuencia después de la sinovectomía, puede tardar 1 a 2 años en regresar y puede ser menos intensa que al inicio. La cirugía también es útil para retirar fragmentos de menisco y otros cuerpos libres que interfieren con la función articular. En las manos y las muñecas las cirugías sobre estructuras periarticulares (v.gr., reparación de cápsulas y sustitución de tendones) puede restablecer la apariencia y función; la liberación de la compresión del túnel del carpo suele aliviar la presión sobre el nervio mediano. La cirugía artroscópica para retirar los fragmentos de cartílago y realizar una sinovectomía parcial puede ser útil cuando una articulación grande y accesible (v.gr., la rodilla) sufre sinovitis proliferativa.

Si ha ocurrido deformidad y destrucción articular severas puede requerirse un procedimiento más definitivo. En algunas articulaciones, como la muñeca y el tobillo, la función puede mejorar al estabilizar la articulación fusionándola, a pesar de que se pierda la función. Para las articulaciones muy destruidas puede requerirse sustitución total. Las prótesis de cadera proporcionan una articulación estable y libre de dolor con un buen rango de movimiento en más del 90 por ciento de los pacientes. Las prótesis de metal-plástico son también útiles para reconstruir rodillas, codos y hombros. Los procedimientos de sustitución articular incluyen un riesgo relativamente alto de tromboembolia, aunque las infecciones serias son raras. Se ha observado aflojamiento de los componentes en varios años en hasta el 20 por ciento de los pacientes.

Reconocimientos

Figura 1, Proporcionada por David Boyle, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California.

Figuras 3 y 4, Proporcionadas por Dr. Michael Weisman, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California.

Bibliografía

1. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, et al: HLA genes associated with rheumatoid arthritis: identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 32:15, 1989 [PMID 2492197]
2. Moxley G, Meyer J, Singh R, et al: Microsatellite alleles of tumor necrosis factor show linkage disequilibrium with shared epitope DRB1 alleles and DQB1 (abstr). *Arthritis Rheum* 39(suppl):S122, 1996

3. McDowell TL, Symons JA, Ploski R, et al: A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1 alpha polymorphism. *Arthritis Rheum* 38:221,1995 [PMID 7848312]
4. Stransky G, Vernon J, Aicher WK, et al: Virus-like particles in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 32:1044, 1993 [PMID 8252311]
5. Naides SJ: Parvovirus B19 infection. *Rheum Dis Clin North Am* 19:457, 1993
6. Hasler F, Bluestein HG, Zvaifler NJ, et al: Analysis of the defects responsible for the impaired regulation of Epstein-Barr virus-induced B cell proliferation by rheumatoid arthritis lymphocytes: I. Diminished gamma interferon production in response to autologous stimulation. *J Exp Med* 157:173, 1983
7. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, et al: Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:5104, 1989 [PMID 2472638]
8. Auger I, Roudier J: A function for the QKRAA amino acid motif: mediating binding of DnaJ to DnaK: implications for the association of rheumatoid arthritis with HLA-DR4. *J Clin Invest* 99:1818, 1997 [PMID 9109425]
9. Nakajima T, Aono H, Hasunuma T, et al: Overgrowth of human synovial cells driven by the human T cell leukemia virus type I tax gene. *J Clin Invest* 92:186, 1993 [PMID 2492197]
10. Aicher WK, Heer AH, Trabandt A, et al: Overexpression of zinc-finger transcription factor Z-225/Egr-1 in synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *J Immunol* 152:5940, 1994 [PMID 8207219]
11. Firestein GS, Yeo M, Zvaifler NJ: Apoptosis in rheumatoid arthritis synovium. *J Clin Invest* 96:1631, 1995 [PMID 7657832]
12. Zvaifler NJ, Firestein GS: Pannus and pannocytes: alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:783, 1994 [PMID 8003048]

13. Firestein GS, Paine M, Littman BH: Gene expression (collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinase, complement, and HLA-DR) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium: quantitative analysis and effect of intra-articular corticosteroids. *Arthritis Rheum* 34:1094, 1991 [PMID 1657009]
14. Firestein GS: Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 39:1781, 1996
15. Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, et al: Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol* 149:1607, 1996 [PMID 8909250]
16. Firestein GS, Echeverri F, Yeo M, et al: Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:10895, 1997 [PMID 9380731]
17. Nouri AME, Panayi GS: Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease: III. Deficient interleukin-2 production in rheumatoid arthritis is not due to suppressor mechanisms. *J Rheumatol* 14:902, 1987
18. Gaston JS, Life PF, Bailey LC, et al: In vitro responses to a 65-kilodalton mycobacterial protein by synovial T cells from inflammatory arthritis patients. *J Immunol* 143:2494, 1989 [PMID 2677142]
19. Depper JM, Bluestein HG, Zvaifler NJ: Impaired regulation of Epstein-Barr virus-induced lymphocyte proliferation in rheumatoid arthritis is due to a T cell defect. *J Immunol* 127:1899, 1981 [PMID 6271870]
20. Combe B, Pope RM, Fischbach M, et al: Interleukin 2 in rheumatoid arthritis: production of and response to interleukin 2 in rheumatoid synovial fluid, synovial tissue, and peripheral blood. *Clin Exp Immunol* 59:520, 1985 [PMID 3921298]
21. Waaler E: On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 17:172, 1940

22. Rose HM, Ragan C, Pearce E, et al: Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 68:1, 1948
23. Paquet-Gioud M, Auvinet M, Raffin T, et al: IgG rheumatoid factor, IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 46:65, 1987
24. Wollheim FA: Predictors of joint damage in rheumatoid arthritis. *APMIS* 104:81, 1996
25. Ermel RW, Kenny TP, Chen PP, et al: Molecular analysis of rheumatoid factors derived from rheumatoid synovium suggests an antigen-driven response in inflamed joints. *Arthritis Rheum* 36:380, 1993 [PMID 7916589]
26. Winchester RJ, Kunkel HG, Agnello V: Occurrence of g-globulin complexes in serum and joint fluid of rheumatoid arthritis patients: use of monoclonal rheumatoid factors as reagents for their demonstration. *J Exp Med* 134(suppl):286, 1971
27. Vetto AA, Mannik M, Zatarain-Rios E, et al: Immune deposits in articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis have a granular pattern not seen in osteoarthritis. *Rheumatol Int* 10:13, 1990 [PMID 2191409]
28. Firestein GS, Zvaifler NJ: How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? *Arthritis Rheum* 33:768, 1990
29. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al: Two types of murine helper T cell clone: I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 136:2348, 1986
30. Cher DJ, Mosmann TR: Two types of murine helper T cell clone: II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *J Immunol* 138:3688, 1987
31. Lebman DA, Coffman RL: Interleukin 4 causes isotype switching to IgE in T cell-stimulated clonal B cell cultures. *J Exp Med* 168:853, 1988 [PMID 3049907]

32. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO: Th1 and Th2 CD4⁺ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 16:34, 1995 [PMID 7880387]
33. Fava R, Olsen N, Keski-Oja J, et al: Active and latent forms of transforming growth factor beta activity in synovial effusions. *J Exp Med* 169:291, 1989 [PMID 2909658]
34. Quayle AJ, Chomarat P, Miossec P, et al: Rheumatoid inflammatory T-cell clones express mostly Th1 but also Th2 and mixed (Th0-like) cytokine patterns. *Scand J Immunol* 38:75, 1993 [PMID 8101016]
35. Miossec P, Navillat M, Dupuy d'Angeac A, et al: Low levels of interleukin-4 and high levels of transforming growth factor beta in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 145:2514, 1990
36. Katsikis KD, Chu CQ, Brennan FM, et al: Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 179:1517, 1994
37. Firestein GS, Boyle D, Yu C, et al: Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:644, 1994 [PMID 8185691]
38. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R, et al: Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 144:3347, 1990 [PMID 2109776]
39. McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD, et al: Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 3:189, 1997 [PMID 9018238]
40. Masi AT, Fiegenbaum SL, Kaplan SB: Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 75(suppl 6A):16, 1983
41. Persellin RH: The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 27:922, 1977
42. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al: Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33:1770, 1990 [PMID 2260999]
43. Del Junco DJ, Annegers JF, Luthra HS, et al: Do oral contraceptives prevent rheumatoid arthritis? *JAMA* 254:1938, 1985

44. Kauppi M, Sakaguchi M, Konttinen YT, et al: Pathogenetic mechanism and prevalence of the stable atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 23:831, 1996 [PMID 8724293]
45. Konttinen YT, Santavirta S, Kauppi M, et al: The rheumatoid cervical spine. *Curr Opin Rheumatol* 3:429, 1991 [PMID 1883696]
46. Edwards JCW, Wilkinson LS, Pitsillides AA: Palisading cells of rheumatoid nodules: comparison with synovial intimal cells. *Ann Rheum Dis* 52:801, 1993
47. Foster H, Stephenson A, Walker D, et al: Linkage studies of HLA and primary Sjogren's syndrome in multicase families. *Arthritis Rheum* 36:473, 1993 [PMID 8457223]
48. Price EJ, Venables PJ: The etiopathogenesis of Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 25:117, 1995 [PMID 8578312]
49. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE: Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions: a comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and other diseases. *Ann Intern Med* 92:748, 1980 [PMID 7387017]
50. Helmers R, Galvin J, Hunninghake GW: Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. *Chest* 100:235, 1991 [PMID 2060351]
51. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG: Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 128:764, 1971 [PMID 5119224]
52. Hyland RH, Gordon DA, Broder I, et al: A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 10:395, 1983 [PMID 6887163]
53. MacDonald WJ, Crawford MH, Klippel JH, et al: Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 63:890, 1977 [PMID 605910]
54. Zvaifler NJ, Weintraub AM: Aortitis and aortic insufficiency in the chronic rheumatoid disorders: a reappraisal. *Arthritis Rheum* 6:241, 1963
55. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Vreugdenhil G, et al: Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis* 55:739, 1996 [PMID 8984939]
56. Sienknecht CW, Urowitz MB, Pruzanski W, et al: Felty's syndrome: clinical and serological analysis of 34 cases. *Ann Rheum Dis* 36:500, 1977 [PMID 596944]

57. Thorne C, Urowitz MB: Long-term outcome in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 41:486, 1982 [PMID 7125718]
58. Hartman KR: Anti-neutrophil antibodies of the immunoglobulin M class in autoimmune neutropenia. *Am J Med Sci* 308:102, 1994
59. Starkebaum G, Loughran TP Jr, Gaur LK, et al: Immunogenetic similarities between patients with Felty's syndrome and those with clonal expansions of large granular lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40:624, 1997 [PMID 9125243]
60. Rashba EJ, Rowe JM, Packman CH: Treatment of the neutropenia of Felty syndrome. *Blood Rev* 10:177, 1996 [PMID 8932830]
61. Puechal X, Said G, Hilliquin P, et al: Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis: a clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 38:1618, 1995 [PMID 7488283]
62. Davis BJ, Thompson J, Peimann A, et al: Drug-induced aseptic meningitis caused by two medications. *Neurology* 44:984, 1994 [PMID 8190318]
63. Fernandes L, Sullivan S, McFarlane IG, et al: Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 38:501, 1979 [PMID 539842]
64. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, et al: Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 39:1166, 1996 [PMID 8670326]
65. Poleksic L, Musikic P, Zdravkovic D, et al: MRI evaluation of the knee in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 35(suppl 3):36, 1996
66. Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 123:344, 1995 [PMID 7625622]
67. Gabriel SE, Jaakkimainen RL, Bombardier C: The cost-effectiveness of misoprostol for nonsteroidal antiinflammatory drug-associated adverse gastrointestinal events. *Arthritis Rheum* 36:447, 1993 [PMID 8457220]
68. Furst DE: Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 37:1, 1994
69. Murray MD, Brater DC: Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33:435, 1993 [PMID 8494347]

70. Spangler RS: Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 26:435, 1996 [PMID 8207219]
71. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 312:818, 1985
72. Andersen PA, West SG, O'Dell JR, et al: Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 103:489, 1985
73. Lopez-Mendez A, Daniel WW, Reading JC, et al: Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the cooperative systematic studies of the rheumatic diseases program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 36:1364, 1993 [PMID 8216395]
74. Firestein GS, Paine M, Boyle DL: Mechanisms of methotrexate action in rheumatoid arthritis: selective decrease in synovial collagenase gene expression. *Arthritis Rheum* 37:193, 1994 [PMID 8129774]
75. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, et al: Methotrexate in rheumatoid arthritis: a five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 37:1492, 1994 [PMID 7945475]
76. Cannon GW, Ward JR, Clegg DO, et al: Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 26:1269, 1983 [PMID 6626285]
77. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al: Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 121:833, 1994 [PMID 7978695]
78. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, et al: Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 38:1115, 1995 [PMID 7639808]
79. Bergquist SR, Felson DT, Prashker MJ, et al: The cost-effectiveness of liver biopsy in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 38:326, 1995 [PMID 7880186]
80. Conaghan PG, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, sulfasalazine, gold, antimalarials, and D-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol* 5:276, 1993 [PMID 8099805]
81. Rains CP, Noble S, Faulds D: Sulfasalazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 50:137, 1995 [PMID 7588084]
82. McEntegart A, Porter D, Capell HA, et al: Sulfasalazine has a better efficacy/toxicity profile than auranofinevidence from a 5 year prospective, randomized trial. *J Rheumatol* 23:1887, 1996 [PMID 8923361]

83. Paulus H: History of combination therapy of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 44:38, 1996
84. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 334:1287, 1996 [PMID 8609945]
85. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein. *N Engl J Med* 337:141, 1997
86. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344:1105, 1994 [PMID 7934491]
87. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340:253, 1999 [PMID 9920948]
88. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist.
89. *Arthritis Rheum* 41:2196, 1998
90. Kirwan JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 333:142, 1995
91. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 39:1791, 1996
92. Levy J, Paulus HE, Barnett EV, et al: A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 15:116, 1972
93. Williams HJ, Reading JC, Ward JR, et al: Comparison of high and low dose cyclophosphamide therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 23:521, 1980 [PMID 6990932]
94. Panayi GS, Tugwell P: The use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 33:967, 1994 [PMID 7921760]
95. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al: Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum*

38:1595, 1995 [PMID 7488280]

96. Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, et al: Minocycline in rheumatoid arthritis: a 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. MIRA Trial Group. *Ann Intern Med* 122:81, 1995
97. Moreland LW, Pratt PW, Mayes MD, et al: Double-blind, placebo-controlled multicenter trial using chimeric monoclonal anti-CD4 antibody, cM-T412, in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 38:1581, 1995 [PMID 7488278]
98. Kremer JM, Lawrence DA, Petrillo GF, et al: Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum* 38:1107, 1995

Figuras

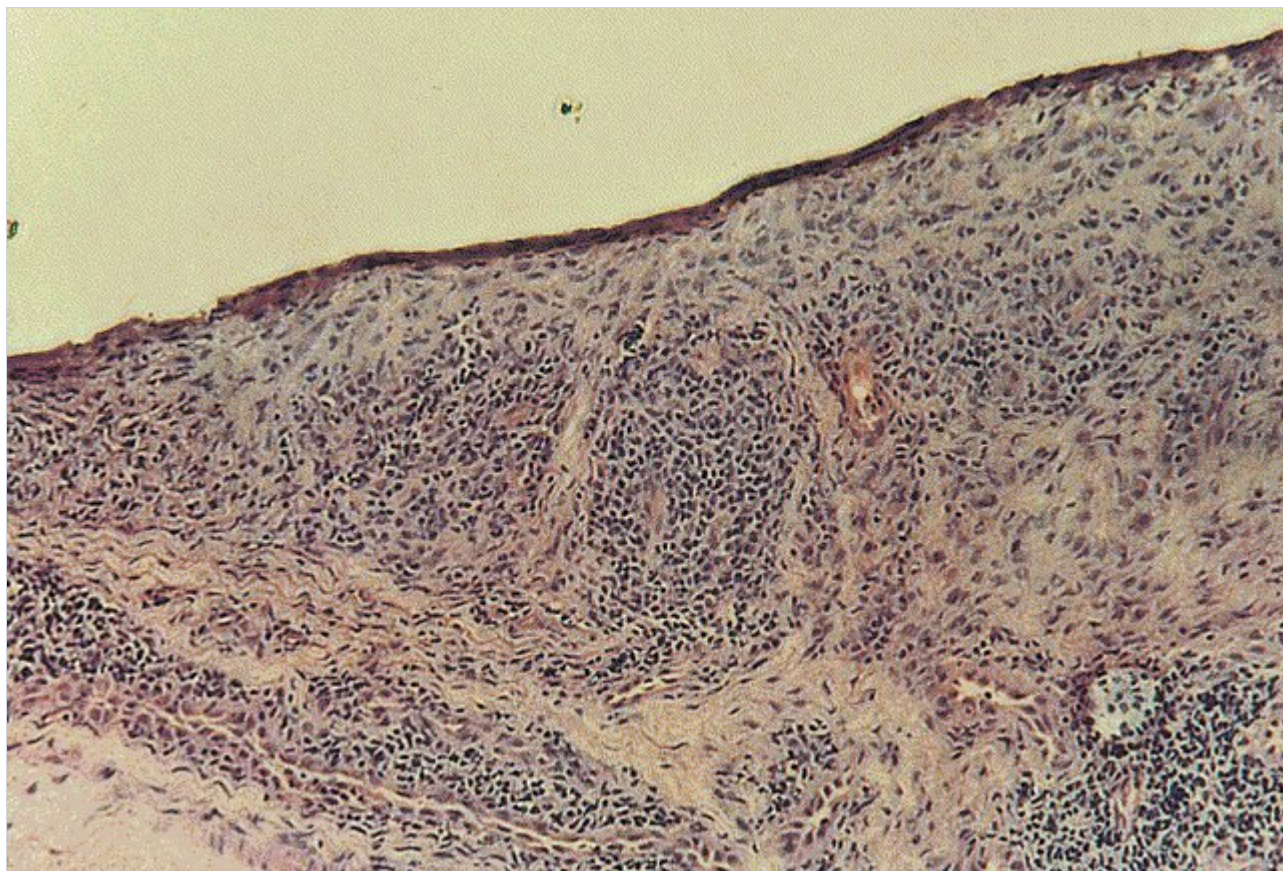


Figura 1 Membrana sinovial en artritis reumatoide Corte de una sinovial proliferativa de un enfermo con artritis reumatoide clásica que muestra hiperplasia de la capa sinovial e infiltración y agregación subyacente de linfocitos.

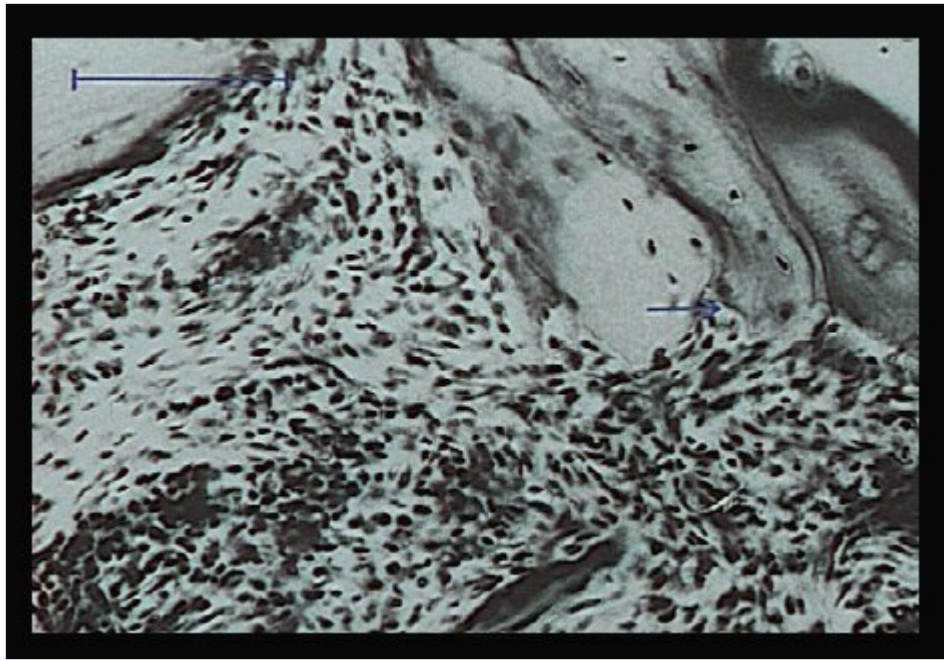


Figura 2 Erosiones en artritis reumatoide En la unión entre una sinovial reumatoidea proliferativa inflamada y el hueso pueden verse regiones festoneadas de erosión (flecha). El corte está teñido con hematoxilina y eosina; (escala de la barra 100 μm).



Figura 3 Mano en artritis reumatoide La mano y la muñeca son sitios comunes de sinovitis en la artritis reumatoide. El aumento de volumen importante en la muñeca y las metacarpofalángicas es causado por proliferación sinovial. Existe también desviación cubital moderada de los dedos.



Figura 4 Nódulos reumatoides Los nódulos reumatoides suelen aparecer cerca de la superficie extensora del codo. Pueden estar fijos al periostio subyacente o ser móviles.



Figura 5a Cadera en artritis reumatoide (a) Radiografía de pelvis de un paciente con artritis reumatoide clásica seropositiva, que fue tomada al inicio de la enfermedad. (b) Otra radiografía tomada 4 años después muestra protrusión acetabular marcada y resorción de las cabezas femorales, datos característicos de la enfermedad.

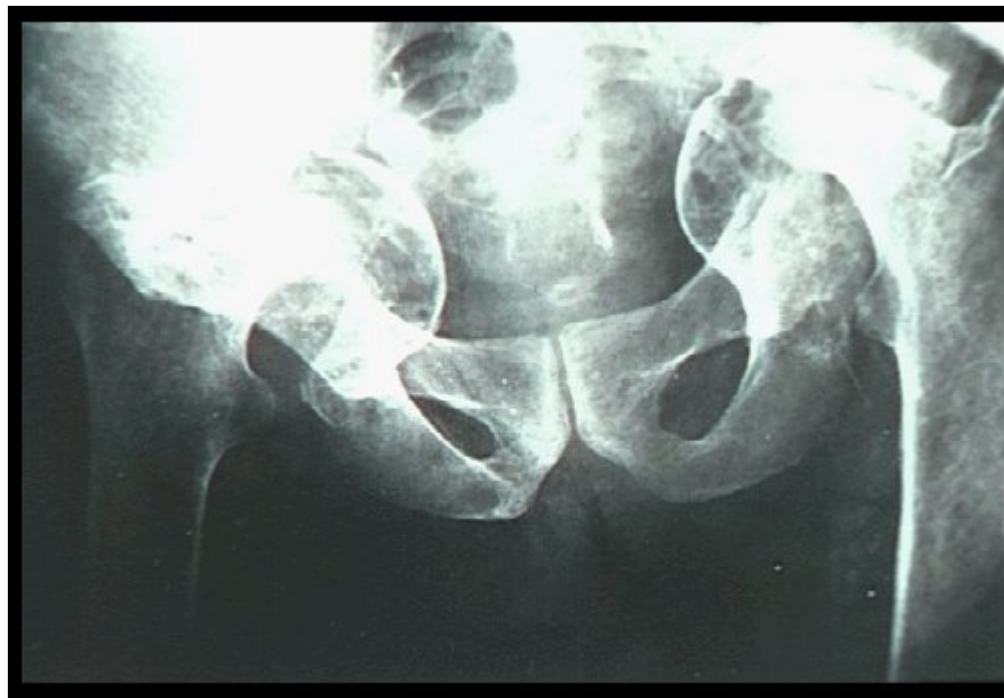


Figura 5b Cadera en artritis reumatoide (a) Radiografía de pelvis de un paciente con artritis reumatoide clásica seropositiva, que fue tomada al inicio de la enfermedad. (b) Otra radiografía tomada 4 años después muestra protrusión acetabular marcada y resorción de las cabezas femorales, datos característicos de la enfermedad.



Figura 6 Pie en artritis reumatoide En esta radiografía del pie de un paciente con artritis reumatoide clásica seropositiva se aprecian erosiones (flechas) en las cabezas metatarsianas y en algunas de las falanges.

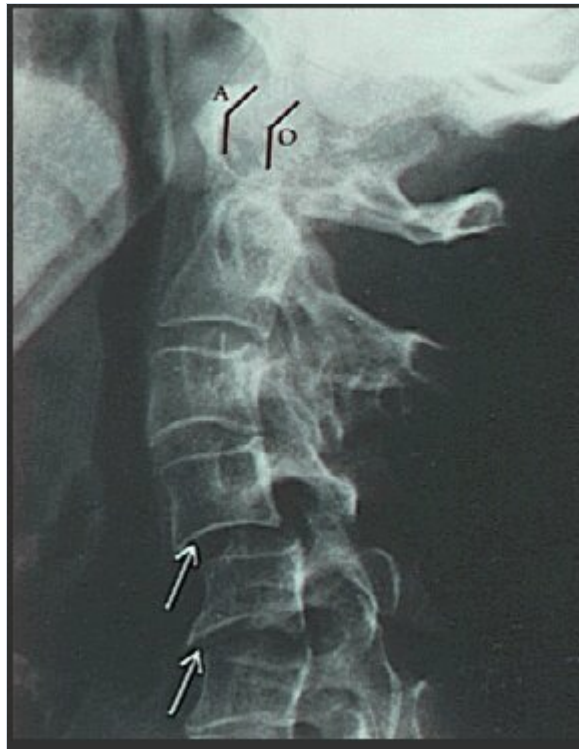


Figura 7 Columna cervical en artritis reumatoide El borde anterior de la apófisis odontoides (O) está separada en forma anormal del borde del arco del atlas (A), según se aprecia en esta radiografía lateral de la columna cervical de un enfermo con artritis reumatoide. También se observan subluxaciones de los cuerpos vertebrales cervicales inferiores (flechas).

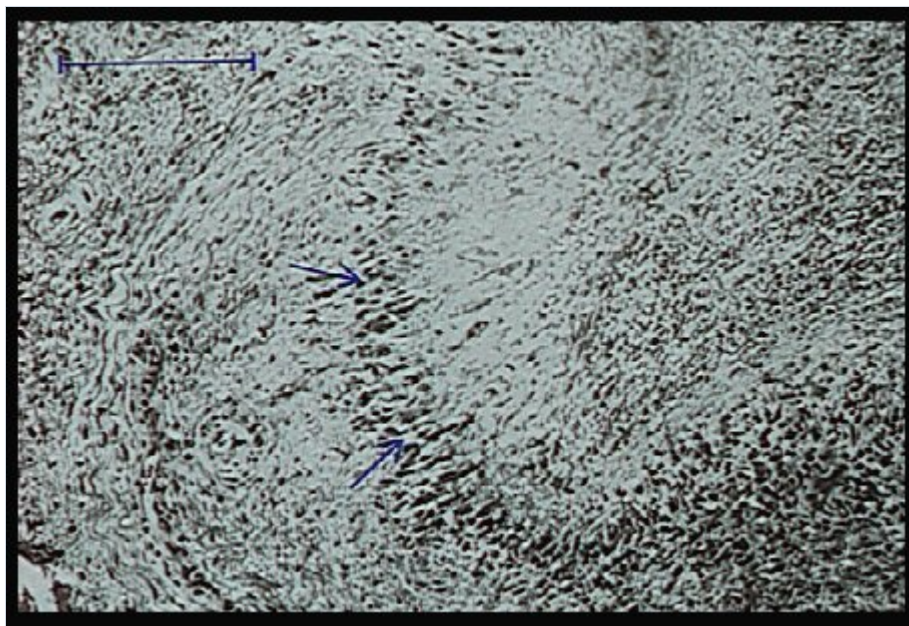


Figura 8 Nódulo reumatoide: histología Un nódulo reumatoide típico contiene un área de necrosis fibrinoide (centro) rodeada de histiocitos en palizada (flechas). En la periferia existen células redondas (principalmente linfocitos). Tinción de hematoxilina y eosina (escala de la barra 300 μm).

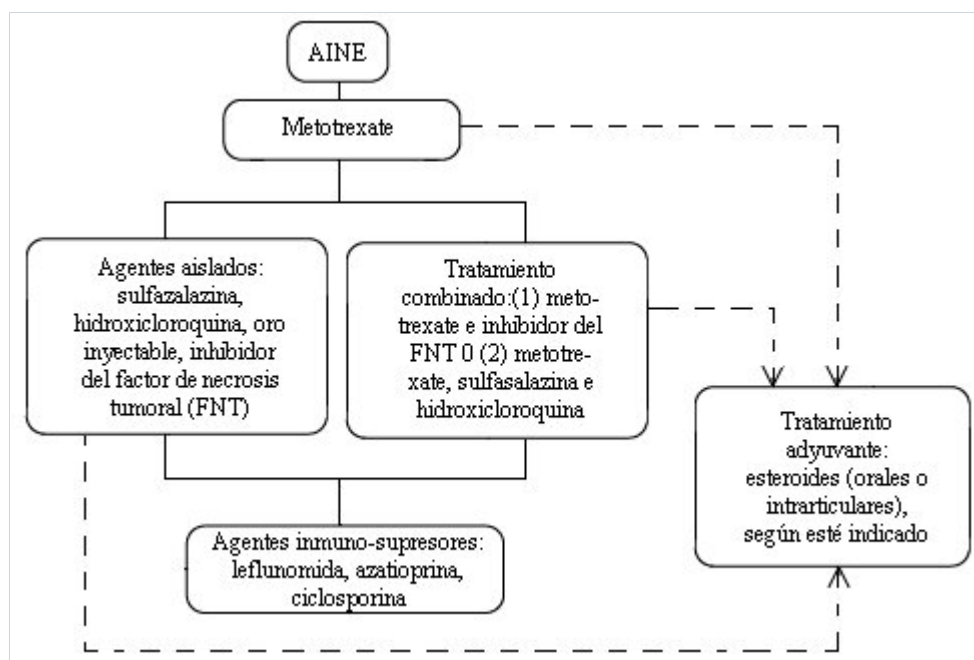


Figura 9 Tratamiento de la artritis reumatoide. Algoritmo que propone un esquema de manejo farmacológico de la artritis reumatoide. Las líneas continuas indican las opciones habituales de manejo y las líneas punteadas las fases en las que puede introducirse el tratamiento adyuvante.