

REUMATOLOGÍA

ARTRITIS REUMATOIDE

Dhariana Acón Ramírez*
 Natalia Zapata Aguilar**
 Alexis Méndez Rodríguez***

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is a chronic, autoimmune, inflammatory and systemic disease, which mainly affects synovial tissues. Without and early diagnosis and appropriate treatment, occurs disability joint deformity and early death in these patients.

Over the past two decade, the treatment of RA has been revolutionized by advances in the understanding of its pathologic mechanisms, being these mechanisms the targets of the development of new therapies, increasing therapeutic options for these patients.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, progresiva, autoinmune y debilitante, de etiología aún desconocida. Se caracteriza por una inflamación persistente de la membrana sinovial, que afecta preferentemente articulaciones periféricas principalmente en mano, muñeca y pies. La inflamación lleva a destrucción del cartílago, erosión ósea y deformidad articular. Afecta aproximadamente 1% de la población adulta, puede presentarse a cualquier edad sin embargo es más común en personas entre los 40 y 70 años. Es

2.5 veces más común en mujeres que en hombres. Está asociada con un aumento en la mortalidad y puede reducir la expectativa de vida en 3 a 18 años. ⁽⁷⁻¹¹⁾

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos establecidos desde 1987 por el Colegio Americano de Reumatología han sido criticados por su falta de sensibilidad para realizar diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad. Actualmente se han establecido nuevos criterios mediante un estudio de tres fases realizado por el ACR y La Liga Europea

* Médico General, UCIMED. Tel/Fax: 8824-4716. Correo electrónico: dhari_ar20@hotmail.com

** Médico General, UCIMED. Tel/Fax: 8827-1060. Correo electrónico: nataliaz_a@hotmail.com

*** Reumatólogo, HSJD.

contra el Reumatismo (EULAR), estos criterios clasifica la AR de una forma diferente al enfocarse en características que presentan los pacientes en etapas tempranas

se refieren a las de los hombros, caderas, codos, rodillas y tobillos. Articulaciones pequeñas son las de las muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales,

manera por otra enfermedad.

El factor reumatoide y los anticuerpos anti péptido citrulinado son marcadores que ayudan al médico tratante a diagnosticar AR. Ensayos clínicos que detectan anticuerpos anti péptido citrulinado ACPA se han hecho populares en la actualidad por diagnosticar tempranamente pacientes con AR, demostrando ser más específicos que el FR y tener una sensibilidad similar. Además son mejores predictores de la enfermedad erosiva.^(8'15)

FISIOPATOLOGÍA

La aplicación de técnicas de inmunología molecular en el estudio de la AR ha resultado en un aumento del conocimiento de los factores de riesgo, predictores de severidad, mecanismos moleculares de la respuesta inflamatoria y mecanismos de destrucción. También se conocen los mecanismos de comunicación celular, regulación de las respuestas inmunes, como las células que median la respuesta inmune y el daño tisular acumulado en los tejidos y como ocurre este daño.⁽¹²⁾

Las manifestaciones clínicas de la AR son iniciadas por linfocitos localizados en el tejido sinovial, que al ser activados producen dolor e inflamación. Estos linfocitos producen mediadores proteicos como citoquinas que

Serología : al menos un resultado se necesita para la clasificación	
• FR negativo y ACPA negativo	0
• FR levemente positivo y ACPA levemente positivo	2
• FR muy positivo y ACPA muy positivo	3
Reactantes de fase aguda: se necesita al menos un resultado para la clasificación	
• • VES normal y PCR normal	0
• • VES normal o PCR anormal	1
Duración de los síntomas	
• • Menos de 6 semanas	0
• • Mas de seis semanas	1

Tabla 1: Criterios 2010 del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo para la clasificación de la AR. ⁽¹⁶⁾

de la enfermedad y no solo los que presentan pacientes con etapas avanzadas. En la tabla 1 se encuentran los criterios de clasificación.⁽¹⁾

Para incluir al paciente como portador de AR debe tener un puntaje igual o mayor a 6 de 10. Las articulaciones grandes

de la segunda a la quinta metatarsofalángica, y las interfalángicas del pulgar. Los pacientes que deben ser evaluados principalmente para descartar AR son los que tienen al menos una articulación con sinovitis clínica, y los que presentan una sinovitis que no puede ser explicada de mejor

inician el proceso inflamatorio, atraen otras células inmunes, que activan células residentes y causan hiperplasia e hipertrofia de la membrana sinovial con la consiguiente formación del pannus.. (12)

La sinovia es un tejido bien vascularizado que sella la articulación, mantiene una presión negativa y asegura la presencia de fluidos que lubrican el espacio de la articulación. (12) Las tres poblaciones de células más abundantes en el tejido sinovial en la AR son los monocitos-macrófagos sinoviocitos tipo A, sinoviocitos-fibroblastos tipo B, y linfocitos T. (5) Otras células importantes son: los linfocitos tipo B, células plasmáticas, células dendríticas, mastocitos, células endoteliales, osteoclastos y condrocitos.

Estas células pueden interactuar de dos maneras: por secreción de mediadores inflamatorios o a través del contacto directo célula-célula mediado por receptores y ligandos en la superficie celular. (12) Los linfocitos T arriban a través de un proceso complejo que media el paso a través del endotelio vascular y dentro del tejido sinovial. En este proceso las células T se adhieren al lumen del vaso por medio de moléculas de superficie que reconocen moléculas de adhesión expresadas en el endotelio de las células. Este proceso de adhesión, migración, y extravasación en los tejidos ocurre en una porción

especializada del vaso llamada vénulas endoteliales postcapilares. Después de que las células T llegan al tejido sinovial pueden interactuar con sinoviocitos tipo A que adquirieron antígenos en la superficie, en consecuencia de esta interacción las células T son activadas y varias citoquinas son producidas que contribuyen a la extravasación de los linfocitos por medio de la expresión de moléculas de adhesión o a través de quimiotaxis. (12) Estos cambios inmunológicos también conllevan a la producción del factor reumatoide. El factor reumatoide es usualmente una inmunoglobulina policlonal IgM, la respuesta de auto anticuerpos va dirigida a la porción Fc de la IgG formando complejos inmunes. Generalmente aparece temprano en el suero durante el curso de la enfermedad y puede ser demostrado en aproximadamente en el 80- 85% de los pacientes en el primer año, sin embargo no está claro como está involucrado en el proceso de la enfermedad, pero los niveles altos se asocian con mayor severidad de la enfermedad. (12) Los marcadores de la superficie celular (CD) son antígenos que identifican los diferentes tipos de linfocitos. Los linfocitos B se definen por la presencia de CD19 y CD20, los linfocitos T por la presencia de CD3, CD4 (T cooperadores) y los CD8 (citotóxicos). Los linfocitos CD4 median la respuesta de hipersensibilidad retardada y

son los que se acumulan en el tejido sinovial, y expresan el fenotipo también llamado células de memoria (CD45RO CD29). Estas células de memoria tienen la capacidad de acumularse en la sinovia porque expresan moléculas de adhesión que les permiten adherirse al endotelio vascular y luego migrar al tejido. Las células T están inmersas en la patogénesis de la AR ya sea porque median una respuesta de hipersensibilidad retardada o porque ayudan a la diferenciación de los linfocitos B y a la producción de anticuerpos. La activación de los linfocitos T inicia la producción de citoquinas, los CD4 se diferencian en dos clases funcionales: los TH1 que producen moléculas pro inflamatorias (IL-2, INF, α -TNF) que median la hipersensibilidad retardada; y los TH2 que producen IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10 las cuales intervienen en la diferenciación de células B y su activación. (12)

Se ha evidenciado niveles elevados de óxido nítrico (NO) en el suero y en los macrófagos de la sinovia en pacientes con AR, además de incremento en la apoptosis del tejido sinovial. (12)

La susceptibilidad de la AR y la severidad de las manifestaciones son dictadas por la herencia de un gen particular expresado en el locus del complejo mayor de histocompatibilidad. En un 70 % de la población blanca con AR clásica se encuentra HLA-DR4, que confiere un riesgo relativo de

3,5 para AR en personas de raza blanca. Poblaciones no blancas exhiben una asociación diferente, por ejemplo en los nativos americanos la AR está relacionada con el HLA DR9.⁽¹²⁾

TRATAMIENTO

La artritis reumatoide es una enfermedad que no tiene cura por lo tanto las metas terapéuticas son la remisión de los síntomas y el retorno a la función normal. Para evaluar el éxito de las intervenciones los investigadores han usado un número de parámetros clínicos que incluyen el número de articulaciones afectadas, marcadores de inflamación (proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación), la respuesta de pacientes a cuestionarios acerca del dolor y función física.⁽⁹⁾

El Colegio Americano de Reumatología establece un criterio para evaluar el progreso de la enfermedad que puede ser utilizado por clínicos para cuantificar la mejoría después del tratamiento y es llamado ACR 20; se define como la reducción de un 20 % o más en el número de articulaciones afectadas, además de una mejoría similar en al menos tres de las siguientes cinco medidas: dolor, evaluación general realizada por el paciente y por el médico tratante, autoevaluación de discapacidad física, y niveles de reactantes de fase aguda. Existen otras dos mediciones de resultado que se consideran clínicamente

relevantes; ACR 50 (mejoría del 50% o más) y el ACR 70 (mejoría del 70% o más).⁽¹⁰⁾

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR se dividen en tres clases: antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides y fármacos modificadores de la enfermedad.⁽⁹⁾

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Los AINES son particularmente útiles durante las primeras semanas cuando los pacientes tienen síntomas porque estas drogas proveen alivio parcial del dolor y la rigidez. Los AINES no han demostrado retrasar el progreso de la enfermedad por lo tanto deben de utilizarse en conjunto con fármacos modificadores de la enfermedad. Esta clase de medicamentos son tolerados usualmente por cortos periodos de tiempo ya que su administración puede resultar en afectación gastrointestinal; el riesgo de estas complicaciones aumenta con la edad, el uso de corticoesteroides y la historia de enfermedad péptica.⁽⁹⁾ Recientemente se ha demostrado que los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 disminuye la incidencia de úlceras gástricas y duodenales en un aproximado del 50% en comparación con los AINES tradicionales; se desconoce el efecto de ambos en la función endotelial en pacientes con artritis reumatoide.⁽¹⁶⁾

Corticoesteroides: Los corticoesteroides han tenido un

papel especial en el tratamiento de la AR desde la publicación de un reporte realizado por Hench y colaboradores que mostraba que la cortisona aliviaba dramáticamente los síntomas de la AR por inhibición de la inflamación.

⁽¹³⁾ Los esteroides son potentes supresores de la respuesta inflamatoria, desafortunadamente los efectos secundarios son dosis dependientes. Algunos estudios recientes han mostrado que los esteroides reducen la progresión del daño articular cuando son añadidos a la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad, estos hallazgos sugieren que los esteroides pueden también tener propiedades modificadoras.⁽⁹⁾

Dosis bajas de esteroides, menos de 10 mg por día son utilizadas en el 30 al 60% de los pacientes, esta dosis provee beneficio clínico particularmente en los primeros seis meses e inhibe de manera importante el daño articular en estudios radiológicos en pacientes con enfermedad activa temprana y sin tratamiento previo con agentes modificadores de la enfermedad⁽¹³⁾

A nivel celular los esteroides inhiben y modulan el acceso y las funciones de los leucocitos, células endoteliales y fibroblastos; inhibe la producción y el funcionamiento de una variedad de citoquinas pro-inflamatorias mientras mejora la producción de mediadores antiinflamatorios y suprime la síntesis de metaloproteinasas degradadoras de cartílago por fibroblastos y condrocitos

articulares. Estos efectos inducen la marcada mejoría clínica de la AR, y también puede explicar la protección del hueso y cartílago contra la degradación inflamatoria inducida, lo que podría explicar las propiedades modificadoras de estas drogas. ⁽¹³⁾

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD: SINTÉTICOS:

Los agentes modificadores de la enfermedad se convirtieron en el pilar del tratamiento de las AR en los años setenta. Como grupo han demostrado que disminuyen el nivel de inflamación y retrasan la progresión radiográfica. El momento indicado para iniciar el tratamiento con este grupo de medicamentos ha estado en debate, sin embargo se cree que entre más temprano se inicien es mayor la mejoría clínica y la prevención de la enfermedad erosiva. Las guías recomiendan iniciar con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales antes de añadir o sustituir por medicamentos del tipo biológicos. El uso de estos fármacos en combinación es mejor que utilizarlos como monoterapia. Los agentes modificadores de enfermedad sintéticos pueden ser combinados entre ellos y con agentes biológicos. ⁽⁷⁾

El metotrexate es el pilar de los agentes sintéticos, se administra de manera semanal vía oral o de manera subcutánea. Sus

beneficios se han demostrado hasta en un 50 % de los pacientes que lo reciben. Su mecanismo de acción es el antagonismo del metabolismo del ácido fólico, y su efecto en enfermedades inflamatorias es por la inducción secundaria de la liberación de adenosina y la inhibición de poliaminas. Usualmente es bien tolerado y los efectos gastrointestinales secundarios pueden ser mitigados mediante la administración subcutánea del medicamento. El ácido fólico debe ser administrado para evitar aumentar la tolerabilidad, sin tener efectos sobre la eficacia del metotrexate. Se recomienda monitorizar al paciente por toxicidad hepática cada 4 a 8 semanas. El uso del methotrexate ha demostrado enlentecer la progresión radiológica y los resultados en la mejoría clínica. Usualmente el tratamiento como monoterapia es suficiente en un tercio de los pacientes, sin embargo es mayor el efecto utilizado en combinación con otros. Los pacientes tratados con metotrexate tienen significativamente menor mortalidad. ⁽⁷⁾

La leflunomida es un derivado de un isoxazole, inhibidor competitivo de la enzima intracelular necesaria para la síntesis de novo de pirimidinas, actúa específicamente en los linfocitos, los que no están activos obtienen la pirimidina por diferentes vías, pero los linfocitos activados dependen de la síntesis de novo de pirimidina.

La leflunomida es una pro-droga que después de su administración oral es rápidamente convertida en su metabolito activo A77 1726, este metabolito se une en gran cantidad a proteínas y tienen una vida media de 15 a 18 días, por lo que la dosis de carga inicial puede tardar hasta dos meses en alcanzar concentraciones estables. Además tiene circulación entero hepática por lo que puede tardarse hasta dos años en lograr que los niveles no sean detectables en sangre. La excreción renal es limitada y usualmente no se requiere reajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. ⁽¹⁰⁾

El principal efecto secundario por el uso de este medicamento es la toxicidad hepática, sin embargo el riesgo de lesión hepática severa se considera bajo, dados los beneficios del tratamiento. Los pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes o historia de ingesta etilíca importante, infecciones por virus de hepatitis no deben recibir tratamiento con leflunomida. ^(3'6) Estudios preclínicos han indicado que la leflunomida produce muerte fetal o es teratogénica, por lo que las mujeres deben de tener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento y usar un método anticonceptivo adecuado. ⁽¹⁰⁾

Estudios control-placebo han demostrado eficacia similar entre el uso de leflunomida, metotrexate y sulfazalasina. Comparada con placebo, la leflunomida retarda

la progresión radiográfica en un período de 6 a 12 meses. El metotrexate es el agente modificador de la enfermedad más utilizado, pero la leflunomida se puede utilizar en casos de intolerancia al metotrexate. El uso concomitante de leflunomida con metotrexate es más efectivo que metotrexate y placebo con un ACR 20 de 46,2% y 19,5% respectivamente, sin embargo esta combinación aumenta mucho el riesgo de hepatotoxicidad por lo que estos pacientes deben ser controlados y monitorizados. (10) La hidroxicloroquina es fármaco tolerado con mínimos efectos secundarios que ha demostrado ser efectivo en mejorar el dolor de la articulación y la función, pero no mejoras en el daño radiológico. Por eso es que se recomienda su uso en asociación con otros agentes o para AR leve en la que no se demuestre que hay daño articular o que este iniciando. La hidroxicloroquina protege al paciente del eventual desarrollo de Diabetes y se ha evidenciado que tiene efectos antitrombóticos, además se ha visto que mejora de manera positiva el perfil de lípidos del paciente lo que sería un efecto bueno dado el riesgo cardiovascular aumentado que presentan los pacientes con AR. El principal efecto secundario de este medicamento es oftalmológico secundario al depósito de pigmento en la retina, por lo que el monitoreo de rutina con un oftalmólogo es necesario para detectar esta rara

complicación antes de que el daño sea permanente. (7)

La sulfazalasina es otra droga con baja toxicidad, al igual que el metotrexate mejora la señalización de la adenosina y también inhibe la vías del ácido araquidónico. Estudios control-placebo han demostrado mejora en el dolor y la función; además se ha visto que enlentece la progresión radiográfica. Sin embargo es considerado un agente de menor potencia y es típicamente usado en un régimen combinado. Los efectos gastrointestinales son el principal efecto secundario aunque también puede haber reacciones alérgicas. (7)

Otros medicamentos como azatioprina, minociclina, doxiciclina, y ciclosporina han demostrado también ser efectivos en el tratamiento de la AR, pero se usan típicamente en conjunto o como sustituto de otros medicamentos cuando los agentes modificadores de la enfermedad no pueden ser utilizados dados las reacciones por sus efectos secundarios. (7)

NUEVAS TERAPIAS

ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina liberada por los monocitos, macrófagos y linfocitos T activados; se une a dos receptores, el tipo 1

(p55) y el tipo 2 (p75) que son expresados por diferentes tipos de células. Pacientes con AR tiene concentraciones elevadas de TNF- α esto se encuentra asociado a la erosión ósea. Estos agentes tienen varios efectos tanto a nivel molecular incluyendo la unión de TNF- α soluble y la inducción de la apoptosis de células que expresan TNF- α . Dentro de estos medicamentos se encuentran: el infliximab, el adalimumab, el etanercept y los más nuevos el golimumab y el certolizumab; cada uno tiene dosis y modos de administración diferentes sin embargo todos tienen una efectividad similar, actúan de manera más rápida que los agentes no biológicos, con respuestas que se observan en las primeras 4 a 8 semanas. Todos son efectivos como monoterapia, pero presentan mayor beneficio en la respuesta clínica y prevención de la progresión radiológica si son utilizados junto con metotrexate. Aproximadamente el 30% de los pacientes con AR pueden no presentar una respuesta clínica adecuada, pero se ha demostrado que disminuye e incluso inhibe la progresión radiológica en aquellos pacientes en los que no se obtuvo respuesta clínica. (10)

Infliximab: es un anticuerpo quimérico anti-TNF- α IgG1, se une a una membrana soluble de alta afinidad, inhibiendo la unión del TNF- α a su receptor; también elimina células que expresan

TNF- α a través de citotoxicidad dependiente de anticuerpos y de complemento. Se administra intravenoso; una sola dosis de infliximab puede mejorar los síntomas de la artritis rápidamente; pero la frecuente formación de anticuerpos anti-infliximab ha llevado a la combinación de este medicamento con methotrexate, y no es utilizado como monoterapia. (10) La eficacia y la relación dosis-respuesta fue definida en un estudio que incluyó 428 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con metotrexate; con cuatro regímenes. Como resultado de este estudio se estableció el estándar de tratamiento con infliximab, pacientes que no presentan una adecuada respuesta clínica o que tienen una respuesta seguida de recaída pueden mejorar si el intervalo de las infusiones es disminuido a cada 4 a 6 semanas o aumentando la dosis. (6)

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab los pacientes deben ser monitorizados por tuberculosis, hepatitis B y C, y por hongos; durante el tratamiento no amerita ningún seguimiento con laboratorios. (3)

Adalimumab: es un anticuerpo IgG1 monoclonal recombinante que se une al TNF- α humano, con alta afinidad, actúa tanto inhibiendo la unión de la citoquina a su receptor como eliminando las células que producen TNF- α . Se aplica subcutáneo alcanzando el pico máximo a las 130

horas después de la aplicación; añadiendo methotrexate a la terapia se disminuye en un 20% el aclaramiento del adalimumab después de la primera dosis y en 44% después de múltiples terapias. En un estudio randomizado a doble ciego, la tasa de respuesta del ACR 20 para 40 mg de adalimumab administrado semanalmente fue similar a administrar 40 mg cada dos semanas (53% y 46% respectivamente) y ambas fueron significativamente mayores, comparada con placebo (19%). El adalimumab parece tener efectos aditivos cuando es utilizado con methotrexate. (4)

Etanercept: es una proteína de fusión soluble del receptor TNF, une ambos TNF- α y TNF- β , por lo tanto inhabilita la interacción con los receptores respectivos. Se administra vía subcutánea, es absorbida lentamente, con concentraciones pico a las 50 horas, con una vida media de aproximadamente 4 días; un régimen de 50 mg una vez a la semana parecer ser igual de efectivo que un régimen de 25 mg dos veces por semana. (10)

Nuevos antagonistas del TNF se encuentran en desarrollo clínico: el golimumab y el certalizumab; ambos fármacos han probado ser efectivos para mejorar signos y síntomas de la enfermedad al igual que en la prevención de daño estructural. (11)

Anakinra

La interleukina 1 tiene efectos inflamatorios que incluyen la inducción de la interleukina 6 y la ciclooxigenasa 2. Anakinra es una forma humana recombinante del receptor antagonista de la interleukina 1 que tiene como objetivo el receptor de interleukina 1 que se expresa en muchos tejidos. En pacientes con AR, los niveles de este receptor antagonista son menores en las articulaciones inflamadas, que los necesarios para la inhibición de la cantidad de interleukina 1 presente, y este desbalance se cree que contribuye a la persistencia de la inflamación de la articulación. (10)

Porque su vida media es corta la administración diaria es más efectiva que las inyecciones semanales o tres veces a la semana. El 80% de la infusión se elimina por aclaramiento renal y las personas con insuficiencia renal tienen una disminución del aclaramiento de la droga. El reajuste de dosis o la frecuencia de las inyecciones deben ser modificados en estos pacientes. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen no remover cantidades importantes de este fármaco. (10)

El tratamiento con anakinra solo o en combinación con metotrexate ha sido más efectivo que el placebo alcanzándose respuestas en las primeras 24 semanas, a las 48 semanas un 18% de los pacientes alcanzo un ACR 50 y un 3% un ACR 70 como respuesta. El

tratamiento con este medicamento enlentece el daño radiográfico de manera significativa. (10)

El principal efecto adverso es dosis dependiente y es la irritación en el sitio de la inyección, se observa en un 50 % a 80% de los pacientes. El riesgo de infección principalmente bacteriano parece estar incrementado. (10)

La terapia con anakinra es útil en pacientes que no responden al metotrexate, leflunomida o antagonistas TNF. La terapia nunca debe ser iniciada en pacientes con infecciones activas y debe ser discontinuada en caso de que ocurra una infección grave. Se debe usar con precaución en pacientes con historia de infección crónica recurrente. El uso de anakinra con metotrexate parece ser bien tolerado pero debe realizarse control de laboratorio de células blancas ya que ambos disminuyen el conteo. La anakinra asociada a antagonistas del TNF no debe usarse ya que aumentan el riesgo de infección. (10)

Rituximab

Rituximab es un quimérico anticuerpo monoclonal anti CD20 producido por medio de ingeniería genética. El CD 20 es un marcador celular que solo se encuentra presente en las células pre B y células B maduras, no está presente en las células madre y se pierde antes de que las células B se conviertan en células plasmáticas. Rituximab produce una depleción transitoria selectiva de la

subpoblación de células B CD 20. Para evaluar el papel de las células B en la AR se realizó un estudio multicéntrico, randomizado a doble ciego, para evaluar el efecto del rituximab en pacientes con AR. Se aplicó un único curso corto de rituximab, dos infusiones, solo o en combinación con ciclofosfamida o metotrexate, se concluyó que el uso de rituximab asociado a ciclofosfamida o metotrexate provee importante mejoría en los síntomas a las 24 y 48 semanas. (2). El beneficio del uso de rituximab es en pacientes con factor reumatoide positivo, y su uso se recomienda actualmente ante la falla a medicamentos anti TNF.

Abatacept

Abatacept modula selectivamente el CD80 o el CD86, que co-estimulan la señal requerida para la activación completa de los linfocitos T. En condiciones normales el CD80 o el CD86 encontrados en las superficies de las células presentadora de antígenos se unen al CD28 en la célula T facilitando la activación. El abatacept compite con el CD28, por lo que se utiliza para modular la activación de la célula T. En pacientes con artritis reumatoide activa y con respuesta inadecuada a metotrexate, la combinación con metotrexate lleva a una mejora significativa de la clínica y calidad de vida en un período de 12 meses. En un estudio randomizado a doble ciego con abatacept se

demostró un ACR 20 de 50.4% contra 19.5% del grupo placebo, al igual en el ACR 50 y el ACR 70 mostraron mayor efectividad. Este medicamento produce beneficios clínicos y funcionales en pacientes que han tenido pobre respuesta al methotrexate y a los inhibidores del factor de necrosis tumoral α . (6)

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de la interleukina 6. En combinación con metotrexate u otros fármacos modificadores de enfermedad muestra una eficacia clínica superior. En estudios realizados, se demostró que tocilizumab disminuye de forma rápida y eficaz los efectos dolorosos y debilitantes de la AR. (3). Su uso está indicado en pacientes con fiebre, anemia y síntomas constitucionales.

TERAPIAS FUTURAS

INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA (R788)

La tirosina cinasa del bazo, es una tirosina cinasa intracelular la cual es un mediador de la señal inmunoreceptora de macrófagos, neutrófilos, mastocitos y células B. Está presente en la sinovia de los pacientes con artritis reumatoide y la activación de la tirosina cinasa es importante para la producción de citoquinas y metaloproteasas inducida por

el factor de necrosis tumoral α en los sinovicitos-fibroblastos. El R788 es un inhibidor oral de esta tirosina cinasa. En un estudio de control a doble ciego, se demostró que tiene efectos significativos en la primera semana de tratamiento, sin embargo presenta efectos adversos como diarrea, infecciones respiratorias y neutropenia; por lo que se necesitan estudios para evaluar su efectividad y seguridad. (14)

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica crónica, inflamatoria y autoinmune, que afecta principalmente la membrana sinovial. Si no se realiza un diagnóstico temprano y se instaura un tratamiento adecuado se produce discapacidad, deformidad de articulaciones y disminución de la expectativa de vida de pacientes portadores.

En las pasadas dos décadas el tratamiento de la AR ha revolucionado, por avances en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos, siendo estos

mecanismos los objetivos del desarrollo de nuevas terapias, aumentando las opciones terapéuticas en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman A. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
2. Edwards J, Szczepanski L, Szechinski J et cols. Efficacy of B- cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2004; 350: 2572-2581
3. Emery P, Keystone E, Tony H et cols. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre randomized placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008
4. Finckh A, Bansback N, Marra C et cols. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs or biologic agents. *Ann Intern Med* 2009; 151: 612-621
5. Fox D, Gizinski A, Morgan R, Lundy S. Cell-cell interactions in Rheumatoid Arthritis Synovium. *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36: 311-323
6. Genovese M, Becker J, Schiff M et cols. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis α inhibition. *N Eng J Med* 2005; 353: 1114-1123
7. Kahlenberg J, Fox D. Advances in the medical treatment of Rheumatoid Arthritis. *Hand Clin* 2011; 27: 11-20
8. Nishimura N, Sugiyama D, Kogata Y et cols. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti- cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 797-808
9. O'Dell J. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2004; 350: 2591-2602
10. Olsen N, Stein M. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2004; 350: 2167-2179
11. Rubbert A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Research and Therapy* 2009
12. Smith J, Haynes M. Rheumatoid Arthritis- A molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002; 136: 908-922
13. Van Everdigen A, Jacobs J, Siewertsz D. Low dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties and side effects. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1-12
14. Weinblatt M, Kavanaugh A, Genovese M et col. An oral spleen tyrosine kinase inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2010; 363: 1303-1312
15. Whiting P, Smidt N, Stern J et cols. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010; 152: 456-464
16. Wong M, Jiang B, McNeill K et cols. Effects of selective and non selective cyclo-oxygenase inhibition of endothelial function of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatology* 2007; 36: 265-269