

Inmunología y papel de la fototerapia en artritis reumatoide y embarazo.

Gisel Nayeli Arenaza-Corona¹, Betsy Corina-Sosa², Hugo Mendieta-Zerón³.

1) Médico Pasante de Servicio Social. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.

2) Dra. en Ciencias de la Salud. Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma del Estado de México.

3) PhD. Jefe de Investigación, Hospital Materno-Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz".

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica, de carácter autoinmune cuya etiología aún es desconocida y que su principal órgano diana de afectación es la membrana sinovial. Se tiene documentado que hasta un 90% de las pacientes con esta enfermedad mejorar durante el embarazo. Durante el embarazo se generan enormes cambios hormonales y el incremento de hormonas esteroideas libres incluyendo progesteronas, estrógenos y glucocorticoides, ocasiona cambios en las células inmunocompetentes tales como los linfocitos T, linfocitos B, y monocitos. Para el tratamiento se cuenta con los antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y fármacos antiartríticos modificadores de la enfermedad, no obstante el acceso a estos últimos es difícil para la mayoría de la población por su costo. Por otra parte, los principales efectos celulares de la fototerapia están relacionados con la interacción de fotones y citocromos, pudiendo limitar en algunos casos la entrada de moléculas a las células. El tratamiento con fototerapia en embarazadas con artritis reumatoide ha demostrado su utilidad en un ensayo piloto con mejoría en la escala de Karnofsky, en el cuestionario de capacidad funcional de Steinbrocker y reducción en los niveles de los reactantes de fase aguda también. Por tanto, abogamos porque se considere a la fototerapia como un tratamiento complementario en artritis reumatoide, incluso en el embarazo.

Palabras clave: inmunología, artritis reumatoide, embarazo, fototerapia

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease of an autoimmune nature whose etiology is still unknown and whose main target organ of affection is the synovial membrane. It is documented that up to 90% of patients with this disease improve during pregnancy. During pregnancy huge hormonal changes are generated and the increase in free steroid hormones including progesterones, estrogens and glucocorticoids, causes changes in immunocompetent cells such as T lymphocytes, B lymphocytes, and monocytes. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and disease-modifying antirheumatic drugs are available for treatment, although access to the latter is difficult for most of the population due to their cost. On the other hand, the main cellular effects of phototherapy are related to the interaction of photons and cytochromes, and in some cases it may limit the entry of molecules into cells. Treatment with phototherapy in pregnant women with rheumatoid arthritis has shown its usefulness in a pilot trial with improvement in the Karnofsky scale, in the Steinbrocker functional capacity questionnaire and reduction in the levels of acute phase reactants as well. Therefore, we advocate that phototherapy be considered as a complementary treatment in rheumatoid arthritis, including in pregnancy.

Keywords: immunology, rheumatoid arthritis, pregnancy, phototherapy.



Dr. Hugo Mendieta-Zerón. Hospital Materno-Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz".
Avenida Paseo Toluca, Poniente 201, Universidad, 50010 Toluca, México.
Correo electrónico: drmendietaz@yahoo.com

Citar como: Arenaza CGN, Corina SB, Mendieta ZH. Artritis reumatoide y embarazo. Inmunología y papel de la fototerapia. Invest Clin Mexiq; 2022; 1 (1) : 26-35.

Artritis Reumatoide (AR) ● ○ ● ○ ● ○

Definición

La artritis reumatoide (AR) es una de los más de 100 padecimientos reumáticos existentes; es una enfermedad inflamatoria crónica, de carácter autoinmune cuya etiología aún es desconocida y que su principal órgano diana de afectación es la membrana sinovial. Se caracteriza por inflamación poliarticular de pequeñas y grandes articulaciones, que produce dolor, deformidad y dificultad para el movimiento y con la posibilidad de efectos sistémicos en cualquier momento del curso de su evolución natural.^{1,2}

Epidemiología

Actualmente la AR es una enfermedad de distribución universal, con una prevalencia mundial de entre el 0.2 y el 1.2%, y mayor frecuencia en mujeres que en varones (relación 3:1) y en áreas urbanas.³ Cabe aclarar que ambos parámetros varían dependiendo del área geográfica de estudio y en el caso de algunas variantes de la patología en donde esta desigualdad desaparece.⁴

En España se ha estimado una prevalencia del 0.5%, y una incidencia anual de 8.3 casos por cada 100,000 adultos mayores de 16 años. Diversas publicaciones demuestran que la afectación es mayor en mujeres y establecidas en áreas urbanas. En cuanto a su distribución geográfica, los valores más elevados de prevalencia corresponden a ciertas tribus de indios americanos y esquimales, mientras que los más bajos se observan en países africanos y asiáticos.³

Un estudio realizado por Peláez-Ballestas en el 2011 donde incluyó 5 regiones de México con una muestra total de 19,213 individuos, encontró que alrededor del 14% de la población de estudio padecía de alguna enfermedad reumática. Dentro de éstas, la AR tuvo una prevalencia de 1.6% dentro de la población de estudio. En 2013, el Congreso del Colegio Mexicano de Reumatología, reportó una prevalencia del 1.6% dentro de la población, lo que colocó a México dentro de los países con alto porcentaje en AR.⁵

Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en México aproximadamente más de 1 millón de personas vive con AR. Tres de cada 4 personas afectadas son mujeres. Del total de mujeres afectadas, el 75% se encuentra en edad productiva (entre 25-55 años).

En lo que respecta el Dr. Leobardo Terán, señaló que los pobladores de la península de Yucatán tienen una prevalencia de AR casi del triple del promedio nacional y mundial, estimado en 1%, siendo este del 2.8% junto con Campeche, y Quintana Roo posiblemente debido a combinación de ciertos factores.⁶

Etiología

La naturaleza del factor desencadenante es desconocido, aunque a grandes rasgos se ha propuesto como resultado de la interacción de un antígeno desencadenante y una base genética predisponente.⁷ Entre los principales factores genéticos de riesgo asociados para AR se encuentran los diversos alelos de HLA II, PTPN22, STAT4, CTLA4, TRAF1, PADI4, FCRL3, TNFAIP3, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y miARN, entre otros. Por otro lado, los factores ambientales, incluyen, virus (Epstein-Barr, parvovirus B19), bacterias (Streptococcus, Mycoplasma, Proteus y E. coli), cigarro, sílice, hormonas, edad, género y el grupo étnico.⁸ Avances recientes se han enfocado en el estudio de la microbiota intestinal, dado que este juega un papel fundamental en la maduración y función del sistema inmunológico y se ha demostrado que su invasión por agentes patógenos inducen a la respuesta Th17 en el intestino.⁹

Fisiopatología

Pacheco menciona que *“la fisiopatología de la AR es heterogénea y multifactorial. En ella, se combinan factores genéticos, hormonales, ambientales y autoinmunitarios”*.² El antígeno provoca una respuesta inmune en el huésped, de la cual se emana una reacción inflamatoria. El proceso inflamatorio está mediado por mediadores glicoproteicos, en su mayoría citoquinas, factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extra articulares.²

En la membrana sinovial, el órgano blanco, se produce una infiltración por células inflamatorias entre las que los linfocitos Th17 secretan la citoquina IL-17, citoquina con mayor efecto proinflamatorio, que desempeña un papel iniciador al interaccionar con células dendríticas, linfocitos B y macrófagos.² Como consecuencia de la activación de macrófagos, estos proliferan y estimulan a las células plasmáticas, secretoras de anticuerpos.

Entre los anticuerpos formados destacan el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anticólageno.¹⁰

La cronicidad de la AR está dada por acción de los macrófagos al secretar TNF- α y la interleucina-1 (IL1) que destruyen el hueso yuxtaarticular. El TNF- α es un estímulo sustancial para las células productoras de mediadores inflamatorios (citoquinas, metaloproteinasas, prostaglandina E2, óxido nítrico), por su lado, la IL-1 media la destrucción de cartílago y hueso a través de la secreción de metaloproteinasas y disminución de la síntesis de glucosaminoglucanos. Además, otras células del microambiente sinovial son activados, como los fibroblastos que secretan más tejido conjuntivo y que posteriormente adquieren un fenotipo pseudo-maligno, con regulación de oncogenes, inhibición de la apoptosis y secreción de citoquinas, quimiocinas, metaloproteinasas de la matriz y catepsinas. A nivel articular se genera una activación e hiperplasia de mastocitos, proceso que es capaz de invadir y destruir el cartílago adyacente.²

Para que estos hechos puedan realizarse es necesario de dos procesos llamados angiogénesis y vasculogénesis, entendiendo a la primera como la formación de nuevos capilares a partir de vasos preexistentes, mientras que la segunda es la formación de capilares de novo a partir de células precursoras endoteliales. Ambos procesos se efectúan de forma precoz y dependientes de la activación, migración y proliferación de células endoteliales, donde la IL-17 tiene un papel importante, puesto que potencia la actividad de otras citoquinas proinflamatorias.¹¹ Además, estimula la diferenciación de los osteoclastos, células degradadoras de los proteoglicanos del cartílago *in vivo* y *ex vivo*.¹²

Entre las interleucinas más destacadas en la patogenia de AR se encuentran la IL-18, miembro de la superfamilia de las IL-1, también llamado factor inductor de interferón (IFN)- γ , es sintetizada por macrófagos, células de Kupffer, queratinocitos, condrocitos articulares, sinoviocitos y osteoblastos. Esta interleucina induce la activación de linfocitos T citotóxicos y células NK, induciendo a su vez la secreción de IFN- γ por dichas células e incrementando el efecto de otras interleucinas. Esta citoquina también induce la expresión de quimiocinas CXC por los fibroblastos de la sinovial, estimula la angiogénesis y está implicada en el reclutamiento de neutrófilos mediante la regulación del vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) e intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1).

Diversos estudios han demostrado que la IL-18 es buen marcador de actividad de la enfermedad, correlacionando con los niveles de reactantes de fase aguda, encontrándose elevado en el 80% de las biopsias tomadas en membrana sinovial a pacientes con enfermedad activa. Además, podría utilizarse como marcador predictivo de afectación cardiovascular, comorbilidad importante en la AR.¹²

La IL-23, miembro de la familia de las interleucinas 6 y 12, es uno de los factores esenciales para prolongar la acción del mayor expansor inflamatorio, la IL-17. Además, induce la producción de IL-17 en células no-T, estimula la producción de IL-1 β y TNF- α a través de su subunidad p19 en sinoviocitos, que se encuentra sobreexpresada en la AR, estimula la expresión de ciclooxigenasa 2, que induce a su vez la producción de prostaglandina E2, que contribuye al reclutamiento de neutrófilos estimulando a su vez la producción de IL-23 y bloqueando el eje IL-12/IFN- γ . Junto con la IL-17, la IL-23 se ha correlacionado con el número de articulaciones inflamadas en la puntuación DAS28.

El mecanismo de supresión de la respuesta Th17 parece estar mediado a través de la inducción de respuestas Th1 y secreción de IFN- γ , además de tener un efecto sinérgico con TNF- α e IL-1 β en la inducción de quimiocinas VCAM-1 e ICAM-1 para la angiogénesis. LA IL-27 induce también la secreción de CCL5, CXCL9 y CXCL10 por sinoviocitos, quimiocinas potentes que atraen linfocitos Th1 y macrófagos a la articulación.¹³ Los fibroblastos de la membrana sinovial producen gran cantidad de IL-32 y se correlaciona con marcadores de inflamación sistémica, con índices de inflamación sinovial y con la presencia de otras citoquinas como TNF- α , IL-1 β e IL-18, lo que apoya su papel fisiopatológico en la AR.

La citoquina tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK, Apo3L, TNFSF12), regula un amplio rango de procesos celulares que incluyen la proliferación y migración celular, la muerte celular, la angiogénesis y la inflamación. TWEAK induce la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, IL-6, IL-8, matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) y regulated on activation normal T-cell expressed and secreted (RANTES) por los sinoviocitos; regula al alta la expresión de la molécula adhesión intracelular ICAM-1 en fibroblastos sinoviales. Sus niveles también se correlacionaron con la concentración de TNF- α sérica y con la puntuación DAS28.¹²

Cuadro clínico

Gran parte de los pacientes con AR, el inicio de las manifestaciones es de carácter insidioso, a menudo comienza con fiebre, malestar, artralgias y debilidad antes de progresar a inflamación e hinchazón de las articulaciones. La poliartritis (al menos tres articulaciones) es simétrica, persistente y afecta principalmente articulaciones metacarpo falángicas o metatarso falángicas aunque puede afectar cualquier articulación que se encuentre revestida por una membrana sinovial. Se acompaña de rigidez matutina que dura más de 30 minutos (característica distintiva).^{13,14} Es importante mencionar que dicha rigidez también puede aparecer en otras patologías articulares pero, en general, en la AR activa su duración es superior a una hora.¹⁵

Durante su evolución produce pérdida progresiva de las articulaciones afectadas, con deformaciones asociadas debido a su limitado uso. En quienes no logran un buen seguimiento terapéutico, provoca incapacidad del músculo esquelético.¹⁶ Además de progresar a su modo sistémico afectando a otros órganos como piel, pulmones y ojos.¹³⁻¹⁸

Manifestaciones extraarticulares

Según algunos reportes, la prevalencia de las manifestaciones extra articulares varía de acuerdo al área geográfica estudiada. Las clínicamente más reconocibles son: nódulos reumatoides, escleritis, fibrosis pulmonar, síndrome de Felty y vasculitis.¹⁹

Compromiso cardiovascular

La principal causa de muerte entre los pacientes con AR es la enfermedad cerebrovascular, con un riesgo 50% superior al observado en la población general. Un metaanálisis reciente demostró un doble riesgo de EVC en pacientes menores de 50 años con AR, en comparación con la población general. En la actualización de la European League Against Rheumatism (EULAR) se propuso la evaluación del riesgo de ECV en todos los pacientes con AR mediante el algoritmo de Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario (SCORE) al menos cada 5 años en caso de bajo riesgo (SCORE <5%) y antes en caso de riesgo intermedio o alto (SCORE ≥5%, <10% y ≥10%, respectivamente). Además del aumento del riesgo de ECV, la AR se asocia con otras expresiones cardíacas específicas como enfermedad miocárdica, pericarditis, vasculitis coronaria y afectación valvular.

Pacientes asintomáticos de AR pueden tener alguna afectación específica como: nódulos valvulares, derrame pericárdico, engrosamiento valvular con insuficiencia valvular aislada, cambios estructurales (aumento de la masa ventricular izquierda) y funcionales (disfunción diastólica) del ventrículo izquierdo.²⁰

Compromiso pulmonar

El pulmón es otro sitio de afectación extraarticular común que incluye manifestaciones relacionadas con las vías respiratorias, tejido parenquimatoso, vascular y pleural. La prevalencia reportada de afectación pulmonar en pacientes con AR es de casi 50%, pero podría ser muy variable. La enfermedad pulmonar intersticial más frecuente es el subtipo neumonía intersticial habitual, le sigue el tipo inespecífico aunque se han relacionado también la neumonía organizada, la intersticial descamativa, la intersticial linfocítica y el daño alveolar difuso. En cuanto a la enfermedad de las vías respiratorias, afecta del 39% al 60% de los pacientes con AR y puede manifestarse típicamente como bronquiolitis, bronquiectasias, hiperreactividad de las vías respiratorias, artritis cricoaritenoides en las vías respiratorias grandes, así como bronquiolitis constrictiva y obstructiva en las vías respiratorias pequeñas. Por último, la afectación pleural puede abarcar desde derrames pleurales (signo más representativo de afectación pleural en la AR), pleuritis, engrosamiento pleural hasta empiema, neumotórax y síndrome de pulmón atrapado. En específico, el derrame pleural suele ser sintomática, unilateral, y ocurre varios años después de la evolución de la enfermedad.²⁰

Manifestación cutánea

Las presentaciones cutáneas pueden variar desde nódulos reumatoides, que son los hallazgos cutáneos más típicos que caracterizan a los pacientes con enfermedad de larga evolución, hasta vasculitis reumatoide, trastornos granulomatosos y dermatosis neutrofilicas.²⁰

Afectación gastrointestinal

De igual manera, la afectación a este nivel puede abarcar desde formas muy leves hasta repercusiones graves. La vasculitis intestinal va de úlceras y perforaciones isquémicas hasta infartos intestinales extensos.

La inflamación de pequeños vasos puede afectar el tracto esofágico y causar dismotilidad originando disfagia, pirosis y gastritis atrófica consecuentes, como se ha informado en hasta el 60% de los pacientes con AR20. El síndrome de Felty se caracteriza por: AR, neutropenia (menor de 2000/mm³) y esplenomegalia, es una entidad infrecuente aunque cuando se presenta, su forma es grave; de forma general se desarrolla en personas de mediana edad²¹. En aproximadamente el 70% de los pacientes, este síndrome conduce a hepatomegalia, pruebas de función hepática anormales e hipertensión portal.²⁰

Participación neurológica

La afectación del sistema nervioso periférico es cerca del 20% de los pacientes con AR e incluye: neuropatías, mononeuritis múltiple, neuropatía sensorial distal y neuropatía sensitivomotora. Las neuropatías no compresivas, como la mononeuritis múltiple y las neuropatías sensitivomotoras, son el resultado de vasculitis vasa nervorum que producen isquemia vascular con desmielinización neuronal y degeneración axonal posterior. En cuanto a las neuropatías compresivas, como el síndrome del túnel carpiano, se relacionan con deformidades articulares que generan compresión nerviosa, parestesia y dolor. La afectación del sistema nervioso central (SNC) incluye: mielopatía cervical, vasculitis cerebral, meningitis, atrofia óptica.²⁰

Participación ocular

Las lesiones oculares pueden llegar a producir invalidez temporal o permanente en el paciente con AR. Se pueden observar desde queratoconjuntivitis seca hasta desórdenes corneoesclerales destructivos a causa de la vasculitis.²²

Afectación renal

Por último y no menos importante, hablar de afectación renal es referirse al agravamiento de la patología, pues la tasa de mortalidad aumenta ya sea por la patología primaria o por complicaciones relacionadas con el tratamiento. Las entidades mayormente asociadas y vistas a nivel microscópico son: nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis membranoproliferativa, amiloidosis, nefropatía por IgA, nefropatía por analgésicos y nefritis intersticial.²³

Artritis reumatoide en el embarazo

Las enfermedades reumáticas suelen afectar a las mujeres durante sus años fértiles. Durante el embarazo y el posparto tienden a comportarse de manera diferente. Históricamente se ha conocido que el embarazo tiene un efecto beneficioso sobre la AR, mostrando una mejoría de los signos y síntomas en aproximadamente el 90% de las mujeres y sólo se exacerban durante el post-parto²⁴. Algunos otros estudios han planteado que el embarazo actúa como un factor protector para el desarrollo de AR y que la probabilidad de contraerlo durante este periodo es menor que fuera de él.²⁵

Durante el embarazo se generan enormes cambios hormonales y el incremento de hormonas esteroideas libres como progesteronas, estrógenos y glucocorticoides, ocasionando cambios en las células inmunocompetentes tales como los linfocitos T, linfocitos B, y monocitos, a consecuencia de ello, las manifestaciones clínicas de las enfermedades reumáticas autoinmunes se modifican de acuerdo a la fisiopatología de las mismas de manera tal que en muchos casos mejoran, otras permanecen sin cambios y en pequeñas medidas empeoran durante este periodo (Figura 1).²⁶

El uso de anticonceptivos orales también se ha asociado con un beneficio protector, pues, estudios demuestran que pacientes nulíparas sin historia de uso de estos, presentan un riesgo, cuatro veces superior para el desarrollo de AR que aquellas con al menos un embarazo e historia de uso de anticonceptivos. Aunque los mecanismos por los cuales ocurre esto, se mantienen incomprendidos en su totalidad, existe un creciente interés en los cambios inmunológicos que ocurren durante el embarazo saludable como una posible explicación, debido a que el sistema inmunológico materno se somete a un proceso de inmunotolerancia para gestar al feto, por tanto se ha propuesto que estos cambios inducidos en las células reguladoras del sistema inmune materno puede tener el beneficio para controlar la inmunopatología de la AR. Se han propuesto mecanismos relacionados con el microquimerismo fetal y por diversos cambios hormonales que se producen, induciendo un aumento de células Th2 y descenso de las Th1 y como consecuencia de ello a la disminución de la producción de citoquinas pro-inflamatorias tales como el TNF- α y otras más. También se plantea la disparidad en la clase II de antígenos de histocompatibilidad HLA-DR y DQ entre la madre y el feto para mejorar la clínica de la enfermedad.

Gracias a procesos de inmunotolerancia, junto con hormonas peptídicas, incluida la calcitonina, el lactógeno placentario humano (hPL), activinas e inhibinas, factor de crecimiento placentario (PGF) o leptina, es posible concluir de forma satisfactoria un embarazo. Una función esencial de estas hormonas es regular el metabolismo materno para promover el crecimiento fetal óptimo o alterar la capacidad de las células trofoblásticas fetales para invadir el tejido materno, se ha justificado que varios de estos factores poseen capacidad inmunomoduladora agregada. Entre esta interacción está la acción del péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la gonadotropina coriónica humana (hCG). El primero producido por el citotrofoblasto y el segundo por el sincitiotrofoblasto, la capa única de tejido fetal contiguo directamente en contacto con la circulación materna. Se ha visto que ambos exhiben la capacidad de modificar el comportamiento de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) durante el embarazo.²⁷

Hablando más extensamente del VIP, mediante el uso de sistemas de cultivo in vitro entre una línea celular de trofoblasto (células Swan 71) y células mononucleares de sangre periférica, se demostró que esta hormona indujo un aumento en las células T reguladoras de la proteína de caja de cabeza de bifurcación 3 (FoxP3). El VIP también provocó un aumento en la expresión de citoquinas inmunosupresoras, como la IL-10, y β , factor de crecimiento transformante (TGF), asociada con un fenotipo Th2 conocido por favorecer el embarazo. La evidencia inicial de este estado inmunosupresor en la interfaz feto-materna se ha estudiado en sistemas de modelos de roedores. También se visualizó un aumento en la expresión de FoxP3, indicativo de una mayor presencia de células T reguladoras con función inmunosupresora, mientras que en los sitios de implantación fracasados, ocurrió un aumento concomitante de IL-17, una potente citoquina proinflamatoria presente en AR. Otros estudios demuestran que el VIP mejora la apoptosis de PMN, especialmente al reducir el efecto antiapoptótico de los lipopolisacáridos y promover su eliminación por los monocitos.²⁸

Entre otros factores modificadores se considera al feto como un aloinjerto, puesto que su contenido antigénico proviene la mitad de la madre y la mitad del padre.

Diversos mecanismos previenen el rechazo inmunológico mediante supresión de antígenos del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) de clase II, así como muchos antígenos clase I de gran polimorfismo, como los HLA-A y HLA-B no se expresan en los trofoblastos que originan la placenta.

Los detritos generados de los trofoblastos apoptóticos y necróticos se liberan a la circulación periférica materna y activan al sistema inmune materno, por tanto, las células T reguladoras (Treg) activadas (FOXP3+CD4+CD25+) inducen tolerancia a los antígenos fetales específicos, suprimiendo la activación del sistema inmune en general. Entre otros mecanismos que participan en la tolerancia materno-fetal se ha encontrado que la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa que intervienen en la vía del metabolismo del triptófano, participa en la generación de células T y en el bloqueo de las funciones de los linfocitos T CD8+ efectores previniendo mediante la vía de la apoptosis de esta población celular, por tanto las pérdidas fetales.

Interacciones entre los diferentes mecanismos de la tolerancia materno-fetal

- HLA-G asociado a MHC podría conducir a la apoptosis de las células T alogénicas vía Fas-FasL.
- Las células T son componentes indispensables en el mantenimiento de la tolerancia periférica a los auto-antígenos específicos de los tejidos.

Una de las modificaciones más importantes durante la gestación es el cambio de Th1 a Th2 debido al aumento progresivo y continuo de la progesterona y estrógenos. A altas concentraciones, los estrógenos suprimen las citoquinas Th2 y estimulan las respuestas inmunes mediadas por citoquinas Th2, así como la producción de anticuerpos. Por esta razón las enfermedades mediadas por Th1, como la AR tienden a la mejoría, mientras que las mediadas por Th2, como el LES empeoran durante los embarazos.²⁶

Causas de reactivación de AR durante el período posparto²⁹

- Disminución de los niveles de esteroides antiinflamatorios.
- Aumento de concentración de prolactina (hormona proinflamatoria)
- Cambio en el eje neuroendocrino
- Cambio de un perfil de citoquinas TH2 a TH1

Diagnóstico

Los nuevos criterios de AR se aplican a determinada población que cuente con las siguientes características:³⁰

- Presentar 1 articulación al menos con sinovitis clínica y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra patología.
- Tener una puntuación ≥ 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla y que además, considera la distribución de la afectación articular, serología del FR y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR evolucionada siempre que tengan erosiones típicas de AR.

Reactantes de fase aguda Factor reumatoide (FR)

Tiene una sensibilidad y especificidad de 57 y 94% respectivamente. Puede ser de diferentes isotipos, o clases, lo cual puede variar según el estado de salud o enfermedad de la persona. En relación con esto último se ha planteado la existencia de FR de clase IgM en estado de salud óptima, mientras que puede ocurrir un cambio hacia clase FR IgG, o IgA con mayor afinidad para su IgG antigénica en condiciones patológicas. Además de su utilidad en el diagnóstico, también se ha relacionado con la severidad de dicha enfermedad y su descenso en pacientes tratados con fármacos anti-linfocitos B FR+ como el rituximab, y con drogas anti-TNF- α como el infliximab ayuda a sustentar la hipótesis de su participación patogénica y vínculo con la respuesta inflamatoria aguda.²⁹

Anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (ACPA)

El ACPA tiene una sensibilidad de 67-80% y especificidad de 95-99%. Los pacientes con AR que poseen anticuerpos ACPA presentan mayor daño articular que aquellos que no; sin embargo, estos autoanticuerpos se encuentran únicamente en el 60% de los pacientes con AR, de allí la importancia de estudiar otros anticuerpos³¹. Los ACPA tienen la capacidad de confirmar y predecir el desarrollo a AR, la progresión radiográfica, la remisión y la respuesta al tratamiento modificador sintético y biológico.³²

Velocidad de sedimentación globular

La velocidad de sedimentación (VSG) es una prueba indirecta que valora las distintas proteínas de fase aguda. Hay que recordar que todo proceso inflamatorio en fase de actividad determina un aumento de la concentración en el plasma de diversas proteínas que, en conjunto, se denominan como proteínas reactivas o reactantes de fase aguda. La presencia de dichas proteínas en el plasma durante los episodios de inflamación genera un cambio en la carga de la superficie de los hematíes que tienden a sedimentar con mayor rapidez. La proteína que más contribuye al aumento de la VSG es el fibrinógeno (en un 55%), continúa la alfa-2 macroglobulina, inmunoglobulinas y albúmina.³³

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) activa el sistema del complemento y se une a los receptores Fc. Un aumento representativo de la PCR indica una inflamación clínicamente relevante y, por el contrario, la ausencia de una PCR elevada ayuda a excluir la infección / inflamación. Su seguimiento puede proporcionar una evaluación más precisa de los cambios inflamatorios en respuesta al tratamiento.³⁴

Ecografía

Se puede utilizar para obtener imágenes de alta resolución de articulaciones, tendones, cartílago, sinovial, bolsas, corteza ósea, uñas y vascularización de tejidos blandos. Se logran visualizar imágenes de las estructuras de forma dinámica y multiplanar, lo que permite la valoración de cambios sinoviales, desgarros de tendones, derrames articulares y erosiones óseas.³⁵

Tratamiento Antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides.

Su objetivo es aliviar el dolor y disminuir la inflamación. Los medicamentos, considerados de acción rápida, son los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), algunos de los cuales son el acetilsalicilato, naproxeno, ibuprofeno, etodolaco, etc. Los AINE actúan inhibiendo la ciclooxigenasa para prevenir la síntesis de prostaciclina, prostaglandinas, y tromboxanos. Los efectos secundarios generales más comunes son náuseas, dolor abdominal, úlceras y hemorragia gastrointestinal. El acetilsalicilato es un antiinflamatorio eficaz para la AR cuando se usa en dosis altas, debido a la inhibición de las prostaglandinas.

Los efectos adversos de la aspirina en dosis altas incluyen intolerancia gástrica, tinnitus, pérdida de audición.

Los corticosteroides son un medicamento antiinflamatorio más potente que los AINE, pero tienen mayores efectos secundarios, razón por la cual, únicamente están indicados por un período de tiempo corto a dosis bajas, durante las exacerbaciones o brotes de AR. Se pueden utilizar inyecciones locales intraarticulares para síntomas locales. Su mecanismo de acción actúa previniendo la liberación de fosfolípidos y reduciendo las acciones de los eosinófilos, por ende, disminuyendo la inflamación³⁶. Se recomienda el uso de prednisona ≤ 10 mg/día. El uso de metilprednisolona por vía intravenosa solamente está indicado en pacientes con manifestaciones extraarticulares graves (vasculitis reumatoide mononeuritis múltiple)³⁷. Entre sus efectos secundarios están: aumento de peso, adelgazamiento de los huesos, diabetes e inmunosupresión.³⁶

Tratamiento de segunda línea: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

En la actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la AR del Colegio Mexicano de Reumatología 2018 recomendó el uso de fármacos modificadores de la enfermedad tan pronto sea posible. El metotrexato sigue siendo considerado la piedra angular del tratamiento de la AR. En caso de contraindicación a este se recomienda el uso de leflunomida.

Los FARME biológicos (FARMEbo) y los inhibidores de JAK se recomienda en pacientes con AR con actividad de moderada a alta con respuesta inadecuada a tratamiento con FARMEsc. Los disponibles en México son los medicamentos innovadores anti-TNF como dalimumab, etanercept, infliximab, acertolizumab pegol y golimumab; anti-receptor de IL-6 (tocilizumab); abatacept, que es inhibidor de co-estimulación, y rituximab (anti-células B). También se encuentran disponibles biosimilares de etanercept e infliximab. Los inhibidores de JAK son el tofacitinib y el baricitinib.³⁸

Fototerapia

Los principales efectos celulares de la fototerapia están relacionados con la interacción de fotones y citocromos. Se ha postulado que la luz puede actuar como catalizador, limitando en algunos casos la entrada de moléculas a las células.³⁹

La fototerapia ya se ha utilizado como tratamiento alternativo en enfermedades reumatológicas. En un estudio previo realizado en el Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), se impartió un esquema de fototerapia dentro de un rango de 425 a 650 nm, 11.33 J/cm² a pacientes con AR. Los reactantes de fase aguda VSG, PCR y FR disminuyeron notoriamente después de las sesiones indicadas. En cuanto a expresión génica, hubo una tendencia en el TNF- α a disminuir después de 1 mes; en cuanto a los índices de funcionalidad y calidad de vida probados, estos mostraron mejoría.⁴⁰

Otro caso tratado con el esquema de fototerapia explicado fue un masculino de 61 años con espondilitis anquilosante quien, a pesar de estar recibiendo medicamentos AINE y prednisona, mostraba deterioro clínico. El paciente recibió fototerapia con el esquema arriba mencionado y la mejoría clínica fue evidente con la remisión del dolor y recuperación de la movilidad, así como reducción del perfil de citoquinas proinflamatorias.⁴¹ Con la información previa, en otro estudio se inscribieron siete mujeres con AR para implementar un tratamiento complementario con fototerapia. Después de un mes, la escala de Karnofsky cambió de requerir atención médica frecuente a ser capaz de actividad normal con pocos síntomas o signos de enfermedad, y mejoraron los resultados tanto de calidad de vida como el cuestionario de capacidad funcional de Steinbrocker. Tanto el dolor como los niveles de los reactantes de fase aguda también mejoraron.⁴² Por tanto, la fototerapia parece ser una opción complementaria plausible para reducir los síntomas de AR por lo que proponemos que se incluya en las guías de manejo incluso en pacientes embarazadas, ya que no se ha demostrado teratogenicidad y además es sumamente económico en comparación de todos los grupos de medicamentos considerados como más eficaces hasta el momento y que si no se dan a tiempo empobrecen el pronóstico de las pacientes.⁴³

Referencias bibliográficas

1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de Artritis reumatoide en el adulto [Internet]. IMSS; [accesado el 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/195GRR.pdf>
2. Gamero-García D. Artritis reumatoide, epidemiología, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento. Rev. Med. Invest. Univ. Autón. Estado Méx. 2018;6(2):53-61.

3. García De Yébenes MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. *Reumatol Clínica*. 2018;14(Supl.2):3-6.
4. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4):1-43.
5. Peláez-Ballestas. Cifras en México. 2021. Disponible en: <https://amepar.org.mx/cifras-en-mexico/>
6. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clínica*. 2014;10(4):227-40.
7. Lozano J. Artritis reumatoide Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico. *Offarm*. 2001;20(8):1-2.
8. Rodríguez-Elías AK, Maldonado-Murillo K, López-Mendoza LF, Ramírez-Bello J. Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): una actualización. *Gac Médica México*. 2016;152(2):218-27.
9. Yuan J, Zhang C, Sparks JA, Malspeis S, Tsoi KK-F, Kim JH, et al. Regular use of proton pump inhibitor and risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(3):449-58.
10. Świdrowska-Jaros J, Smolewska E. A fresh look at angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Cent-Eur J Immunol*. 2018;43(3):325.
11. Szekanecz Z, Besenyei T, Szentpétery A, Koch A. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(3).
12. Sánchez-Ramón S, López-Longo F, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citoquinas proinflamatorias. *Reumatol Clínica*. 2011;6:20-4.
13. Chauhan K, Jandu JS, Goyal A, Bansal P, Al-Dhahir MA. Rheumatoid Arthritis. 2021 Oct 7. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
14. MINSAL. Artritis Reumatoide. Subsecretaría de Salud Pública; 2014. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Artritis-Reumatoidea-1.pdf>
15. Heinimann K, Kempis J von, Sauter R, Schiff M, Sokka-Isler T, Schulze-Koops H, et al. Long-Term Increase of Radiographic Damage and Disability in Patients with RA in Relation to Disease Duration in the Era of Biologics. Results from the SCQM Cohort. *J Clin Med*. 2018;7(3).
16. Vergara-Amador E, Rojas A. La muñeca reumatoidea. Aspectos esenciales en el tratamiento. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23(1):24-33.
17. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clínica*. 2019;15(4):188-210.
18. Montañés JU. Artritis reumatoide y osteoporosis. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2000;9(2):70-7.
19. Mercado U, Barbosa B. Manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide. *Med Interna México*. 2017;32(6):607-11.
20. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone M, Luccioli F, Valentini V, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70(4):212-24.
21. Berrios Arando A, Mendoza Lopez Videla JN, Ramos Loza CM. Síndrome de Felty: Reporte de Caso. *Rev Médica Paz*. 2015;21(2):46-9.
22. Rivera-Alvarado J, Rodríguez-García, A. MOPAR: Manifestaciones oculares en pacientes con artritis reumatoide (tesis de especialidad). Tecnológico de Monterrey, Monterrey, México. 2019.
23. Verde Moreno E, Torres Aguilera E, Macías Carmona N. Enfermedades Sistémicas y Riñón. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedades-sistemicas-rinon-vasculitis-186>
24. Andreoli L, García-Fernández A, Chiara Gerardi M, Tincani A. The Course of Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2019;21(7).

25. López-Mantecón A, Reyes-Pineda Y, Hernández Cuellar I. Artritis reumatoide y embarazo. *Rev Cuba Reumatol.* 2013;15(2):83-90.
26. Torres Lima AM, Hernández Cuéllar MV, Rodríguez Torres AY. Sistema Inmune y embarazo: características generales en mujeres sanas y en pacientes con enfermedades reumáticas. *Rev Cuba Reumatol.* 2013;15(2):76-82.
27. Hahn S, Hasler P, Vokalova L, van Breda S, O O, Than N, et al. The role of neutrophil activation in determining the outcome of pregnancy and modulation by hormones and/or cytokines. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(1).
28. Tsz-Yuen W, King-Yee Y. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs: Review on Pregnancy and Lactation. *J Clin Rheumatol Immunol.* 2019;19(1):18-26.
29. González-Costa M, González AAP, González-Costa M, González AAP. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Rev Habanera Cienc Médicas.* 2019;18(1):30-44.
30. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clínica.* 2011;06(Supl.3):33-7.
31. Díaz-Rizo V, Enriquez-Luna A, Aguayo-Ruiz J, Martínez-Ruiz M. Anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP) en artritis reumatoide. *El Resid.* 2016;11(1):105-10.
32. Méndez-Rayó T, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(2):112-25.
33. Villar-Centeno L, Díaz-Quijano F, Martínez-Vega R. Utilidad de la velocidad de sedimentación globular en el diagnóstico temprano del dengue en un área endémica. *Asoc Colomb Infectol.* 2007;11(4):151-8.
34. Pope J. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):219-29.
35. Kaeley GS, Bakewell C, Deodhar A. The importance of ultrasound in identifying and differentiating patients with early inflammatory arthritis: A narrative review. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):1.
36. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501-7.
37. Cardiel M, Carrillo S, Pérez Fundora M, Andrade L. Update of the Mexican College of Rheumatology Guidelines for the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2018. *Reumatol Clin.* 2021;17(4).
38. Bohórquez-Heras C, Movasat-Hadjkan a, Turrión-Nievesb A. Artritis reactiva. *Medicine (Baltimore).* 2017;26(12):1408-507.
39. Laser Therapy Clinical Practice & Scientific Background. Tuner J, Hode L. Prima Books. 2002.
40. Meneses Calderón J, González Sánchez I, Aburto Huacuz G, Alonso Barreto AS, Colín Ferreyra MC, Mendieta Zerón H. Trends of inflammatory markers and cytokines after one month of phototherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Medica Academica.* 2015;44(2):102-108.
41. Meneses Calderon J, Osorio García J, González Sanchez I, Layton Tovar C, Mendieta Zerón H. Ankylosing Spondylitis Treated with Phototherapy. *J Alt Med Res.* 2017;3(1):119.
42. Meneses Calderón J, Aburto Huacuz G, González Sánchez I, Gutiérrez Vilchis A, Mendieta Zerón H. Phototherapy induces an improvement in clinical and biochemical scores in rheumatoid arthritis. *West Indian Journal.* 2021;69(1):21-25.
43. Meneses Calderón J, Meneses Figueroa MI, Ospina Arzate MI, González Sánchez IS, Mendieta Zerón H. Complications in pregnant women with autoimmune diseases. *Rwanda Medical Journal.* 2020;77(1):1-6.