



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES ORALES POR LOS FÁRMACOS
MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD PRESCRITOS EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MILDRED LUNA BASOCO

TUTOR: C.D. Y M.C. AFRANIO SERAFÍN SALAZAR ROSALES

ASESOR: C.D. Y Q.F.B. CRUZ HÉCTOR MAGAÑA MEDINA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Facultad de Odontología UNAM

*A mi mamá **Aurelia Basoco Gutiérrez**, mi apoyo constante, mi pilar, una de las muchas personas que padece de artritis reumatoide y quién me inspiró a realizar éste trabajo. A mi papá **Rómulo Luna Pérez**, por apoyarme en todo durante tantos años de estudio, por los consejos y los regaños a lo largo del camino. A ambos gracias por estar conmigo desde el momento en que decidí estudiar odontología, por esquivar los obstáculos y ayudarme a terminar este proyecto.*

A mi hija Carolina, por ser mi motivo principal de salir adelante, por sonreírme a pesar de llegar cansada y estresada, por entender mis malos momentos, por guardarme y respetar el lugar de madre que me brinda en su vida y el que por falta de tiempo junto a ella creía haber perdido. Lo difícil hubiera sido lograrlo sin ella.

A mi hermano Romy, por estar disponible cuando necesitaba pacientes y por regalarme a otro de los motorcitos que me animaron a llegar a la recta final, mi Ximenita.

A mis hermanas durante esta aventura, Damariz V. y Yocelyn O., que siempre estuvieron conmigo de manera incondicional, me dieron apoyo en todos los aspectos y cada que lo necesité estaban ahí para brindarme una verdadera mano amiga.

A mis amigos de la facultad: Gilberto V., que siempre estuvo para hacerme reír y encontrar la simplicidad de todo; a Jazmín G. por ser una de las pocas personas con las que conté durante el curso de la clínica periférica y que más allá del ámbito escolar nuestra amistad llegó hasta nuestros hogares; a Rodrigo P. por ser uno más de los grandes cómplices que encontré durante el camino, siempre sincero en todos los aspectos, gracioso y sobre todo inteligente; a Julia y Gaby que a pesar de que no cursamos ninguna materia juntas, nuestro deber social nos llevó a formar una amistad muy divertida y peculiar.

Facultad de Odontología UNAM

A mis amigos de casa, los que no conocí en la facultad pero siempre están cerca de mí en todo momento; Isis B., que ha sido mi amiga desde los 5 años de edad, mi consejera y confidente, mi hermana aunque no sea de sangre; Guadalupe V., sólo 5 años de amistad que parecen muchos más, hemos compartido momentos tristes y momentos felices que nos han unido de una manera especial.

A los que ya no están: A mi hermana Gabriela, quien fue víctima de un mal diagnóstico y no tuvo la oportunidad de seguir adelante para poner en alto el orgullo de mi papá; a Leonor y Lima, que juntos pasamos una de las mejores etapas que recordaré hasta el fin de mi vida con un inmenso cariño; a Ariadna, quien curiosamente padeció una enfermedad mencionada varias veces durante este trabajo y que logró terminar con su vida. Una de las personas más guerreras que había conocido hasta ahora.

A las personas que me brindaron sus conocimientos, su ayuda y su orientación durante la realización de este trabajo; mi asesor el doctor Afranio Salazar, mi tutor el doctor Cruz Héctor Magaña y la coordinadora de este seminario la doctora Luz del Carmen, siempre al pendiente de cada uno de nosotros y entregada en su labor.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología por abrirme las puertas y dejarme ser parte de la comunidad UNAM. Por darme el privilegio de disfrutar de sus profesores, de sus instalaciones, de la gente bonita que formó parte de todo: los profesores, los compañeros, los trabajadores, los pacientes, mis amigos y mi familia.

Gracias a todos y cada uno.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
1. ANATOMÍA DE LAS ARTICULACIONES	9
1.1. Generalidades sobre el sistema esquelético	9
1.1.1. Superficie	11
1.2. ARTROLOGÍA. GENERALIDADES	11
1.3. Clasificación de las articulaciones	12
1.3.1. Sinartrosis: Articulaciones fibrosas o sinfibrosis	13
1.3.2. Articulaciones cartilaginosas o sincondrosis	14
1.3.3. Anfiartrosis	14
1.3.4. Diartrosis	16
1.4. Superficies articulares	16
1.5. Cartílago articular	19
1.6. Rodete articular, disco y menisco	19
1.7. Cápsula y ligamentos	21
1.8. Vascularización	22
1.9. Inervación	22
2. HISTOLOGÍA Y EMBRIOLOGÍA DEL TEJIDO CARTILAGINOSO	24
2.1. Osificación endocondral	26
2.2. Desarrollo de las articulaciones	29
2.2.2. Cartílago hialino	30
2.2.3. Cartílago elástico	33
2.2.4. Cartílago fibroso	33
2.3. Crecimiento de cartílago	34
3. INMUNOLOGÍA	35
3.1. Introducción a la inmunología	35
3.2. Sistema inmunitario innato	36
3.2.1. Células efectoras de la inmunidad innata	38

Facultad de Odontología UNAM

3.2.2. Sistema de complemento	39
3.2.3. Componentes celulares	42
3.3. Fagocitosis	46
3.4. Inflamación	46
3.5. Sistema inmunitario adaptativo	47
3.5.1. Clases de respuesta inmune adquirida	48
3.5.2. Fases de la respuesta inmune adquirida	50
3.5.3. Etapas de desarrollo de los linfocitos T y B	50
3.6. Tolerancia y autoinmunidad	51
3.7. Regulación celular y muerte celular programada	54
3.8. Reacciones clásicas de hipersensibilidad	55
4. ARTRITIS REUMATOIDE	58
4.1. Morfología	59
4.2. Etiopatogenia	62
4.2.1. Mediadores que provocan la sinovitis proliferativa	64
4.3. Características y evolución clínica	66
4.4. Epidemiología	69
4.5. Histopatología	69
4.6. Diagnóstico	70
4.7. Tratamiento	71
4.8. Pronóstico	72
5. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME)...	74
5.1. Generalidades	74
5.2. Tratamiento farmacológico de artritis reumatoide	75
5.2.1. Fármacos modificadores de los síntomas	76
5.3. Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)	77
5.3.1. FAME no biológicos o clásicos	78
5.3.2. Efectos adversos y manifestaciones orales de los FAME no biológicos	89
5.3.3. FAME biológicos o terapia biológica	90

5.3.4. Efectos adversos y manifestaciones orales de los FAME	
Biológicos.....	100
5.4. Elección del fármaco	102
6. MANIFESTACIONES ORALES POR LOS	
FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD	104
6.1. Estomatitis aftosa recidivante	104
6.1.1. Estomatitis aftosa menor	106
6.1.2. Estomatitis aftosa mayor	106
6.2. Pigmentación de mucosa bucal	108
6.3. Hiperplasia gingival inducida por fármacos	110
6.4. Alteraciones del gusto	112
6.5. Leucopenia	114
6.6. Trombocitopenia	116
6.7. Estomatitis por virus de herpes	116
6.8. Lupus eritematoso sistémico (LES)	118
7. PROBLEMAS ESTOMATOLÓGICOS PRESENTES EN	
ARTRITIS REUMATOIDENO RELACIONADOS A LA	
PRESCRIPCIÓN DE FAME	120
7.1. Periodontitis	121
7.2. Síndrome de Sjögren.....	123
7.3. Articulación temporomandibular	125
CONCLUSIONES	127
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	128

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que afecta las articulaciones, provocando inflamación crónica, dolor y rigidez. A pesar de los años su etiología sigue siendo aún desconocida.

No tiene cura y lo más que se puede hacer es controlar sus síntomas, ya que el daño provocado en las articulaciones resulta irreversible.

Las enfermedades autoinmunes, como su nombre lo dice, son causadas por el sistema inmunitario que ataca por error las células propias del organismo. De este modo causa daño a ciertos órganos y sistemas en vez de protegerlos.

El tratamiento de la artritis reumatoide está enfocado en controlar la inflamación y el dolor, evitar la progresión del daño articular y a su vez, prevenir las futuras incapacidades que la enfermedad pueda ocasionar.

La base de su tratamiento son los fármacos modificadores de los síntomas y los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Dentro de los fármacos modificadores de los síntomas se encuentran los AINES, que su principal objetivo es reducir la inflamación; los analgésicos, que se enfocan en aliviar el dolor; y los corticoesteroides, que aunque retrasan el daño articular no logran detenerlo.

Los FAME se dividen en no biológicos y en biológicos. Ninguno de estos ha sido creado específicamente para la artritis reumatoide, sin embargo, con el paso de los años se ha ido descubriendo su eficacia en ésta enfermedad.

La terapia biológica se utiliza cuando el tratamiento con los FAME no biológicos deja de tener efecto positivo en el paciente o simplemente nunca lo tuvieron.

Se recomienda combinar FAME biológicos con FAME no biológicos para obtener mejores resultados, más no se recomienda combinar dos de la misma especie. Esto es porque sus efectos adversos aumentan de manera considerable.

Muchos de estos efectos adversos se hacen presentes en la cavidad oral, aunados a los que pudiesen aparecer como manifestación independiente de la artritis reumatoide.

En este trabajo se realiza una extensa revisión bibliográfica en la que se describen las manifestaciones orales que se presentan con el uso de los FAME. Con el objetivo de resaltar su importancia y hacer énfasis en que los tratamientos con cualquier tipo de fármaco deben ser respetados en indicaciones, tiempos y horario para que los resultados sean más favorables. El uso correcto de los FAME también contribuirá a que los efectos adversos no sean tan agresivos y que orillen al paciente a abandonar el tratamiento.

También es importante que los pacientes aprendan a reconocer las posibles alteraciones orales que estos fármacos llegan a provocar, puesto que la mayoría son manifestaciones secundarias a alteraciones sistémicas que no deben pasar desapercibidas.

1. ANATOMÍA DE LAS ARTICULACIONES.

1.1. GENERALIDADES SOBRE EL SISTEMA ESQUELÉTICO.

El esqueleto del hombre es osteocartilaginoso y está constituido por un conjunto de huesos entre sí. Durante la vida fetal, el esqueleto osteocartilaginoso que se forma es reemplazado por hueso de sustitución.

En el adulto, el esqueleto osteocartilaginoso persiste en forma limitada: cartílagos costales, articulares, tabique nasal, etc.

Los huesos son piezas duras, resistentes, que sirven de sostén a los músculos que los rodean. Pueden presentarse como:

- **Elementos protectores:** Conjunto de huesos que se conectan entre sí y forman cavidades que alojan sistemas y sentidos.¹
 - a. **El esqueleto axial:** Está compuesto por los huesos de la cabeza (cráneo), el cuello (hueso hioides y vértebras cervicales) y el tronco (costillas, esternón, vértebras y sacro).²
- **Elementos articulares:** En las articulaciones móviles, los huesos están unidos entre sí por cápsulas, ligamentos y músculos. Estos últimos forman los ligamentos activos y los cartílagos participan como piezas pasivas.¹
 - a. **El esqueleto apendicular:** Se compone de los huesos de los miembros, incluidos los que constituyen las cinturas escapular (pectoral) y pélvica.² Fig.1.

El número de las piezas óseas varía con la edad. En el adulto se cuentan 206 huesos. No se consideran los huesos suturales (wormianos) del cráneo ni los sesamoideos. La variabilidad de su presencia los convierte en inconstantes, y en caso de que estén presentes se les considera supernumerarios.¹



Fig.1. Sistema esquelético. Vista anterior.³

1.1.1. SUPERFICIE.

En la superficie de los huesos existen irregularidades, como salientes, entrantes y superficies ásperas.

Las eminencias y las salientes adoptan formas variables:

- **Eminencias articulares:** Son regulares y van a articular con otros huesos, como la cabeza del húmero y los cóndilos del fémur.
- **Eminencias extraarticulares:** No articulan con otros huesos. Muy variables, irregulares y rugosas, por lo común destinadas a inserciones musculares o ligamentosas. Su desarrollo varía según la potencia que ejerce el músculo que se inserta en ellas. Se les denomina apófisis, tuberosidades, protuberancias, espinas, crestas y líneas.

Los huesos pueden presentar cavidades que se dividen en:

- **Cavidades articulares:** Son depresiones esferoidales, elipsoidales o cupuliformes que encajan en una saliente del hueso articular, como la cavidad glenoidea de la articulación temporomandibular.
- **Cavidades no articulares:** Entre estas se distinguen las siguientes:
 - A. Cavidades de inserción:** En ellas se fijan determinados músculos
 - B. Cavidades de recepción:** Por ellas pasan tendones, arterias, venas y nervios.
 - C. Cavidades de ampliación:** Son divertículos, celdas o senos intraóseos, situados por lo general en la vecindad de las cavidades de la cara o en el hueso temporal.¹

1.2 ARTROLOGÍA: GENERALIDADES.

El hombre es un ser articulado, cuyos diferentes segmentos pueden moverse en virtud de la presencia de las articulaciones. Las articulaciones están constituidas por un conjunto de formaciones anatómicas que unen dos o más

huesos. No todas las articulaciones poseen el mismo valor o la misma importancia. Existen las que tienen gran amplitud de movimientos, otras cuyos movimientos son restringidos y por último, las que carecen de movimiento.

1.3. CLASIFICACIÓN DE LAS ARTICULACIONES.

Según su grado de movimiento se distinguen en:

- **Sinartrosis:** Articulaciones inmóviles.
- **Anfiartrosis:** Articulaciones semimóviles.
- **Diaartrosis:** Articulaciones móviles.

Según el tejido articular se distinguen:

- **Articulaciones fibrosas:** Por tener tejido fibroso interpuesto.
- **Articulaciones cartilagosas:** Por tener cartílago interpuesto.
- **Articulaciones sinoviales:** Por tener líquido sinovial.¹ Fig. 2.

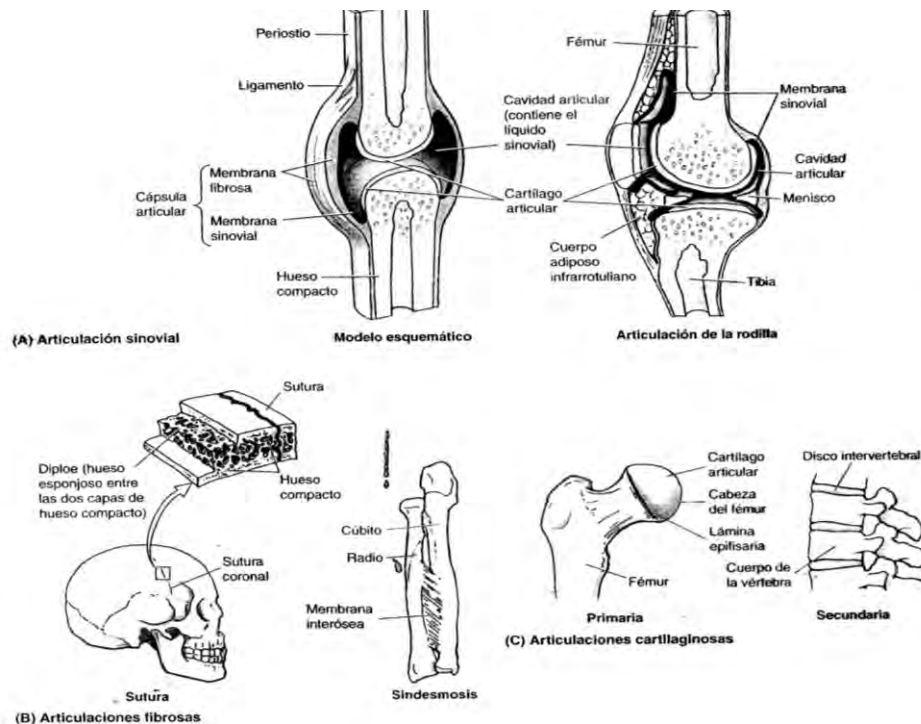


Fig.2. Tres tipos de articulaciones. Ejemplos de cada uno de ellos.²

1.3.1.SINARTROSIS: ARTICULACIONES FIBROSAS O SINFIBROSIS.

Los huesos que proceden directamente de un esbozo membranoso están unidos por tejido fibroso de fibras cortas, y quedan inmovilizados. Este tipo de articulación se encuentra entre los huesos del cráneo y los de la cara. Según la configuración de las superficies articulares se denominan suturas, y se clasifican en (fig. 3):

- **Sutura plana (armónica):** En ella se ponen en contacto las superficies planas y lineales (huesos nasales).
- **Sutura escamosa:** Las superficies en contacto están talladas en bisel (temporoparietal).
- **Sutura dentada:** Presenta engranamientos o dentelladuras (sutura coronal).
- **Esquindilesis:** Una superficie en forma de cresta se articula con una ranura (vómer y esfenoides).¹

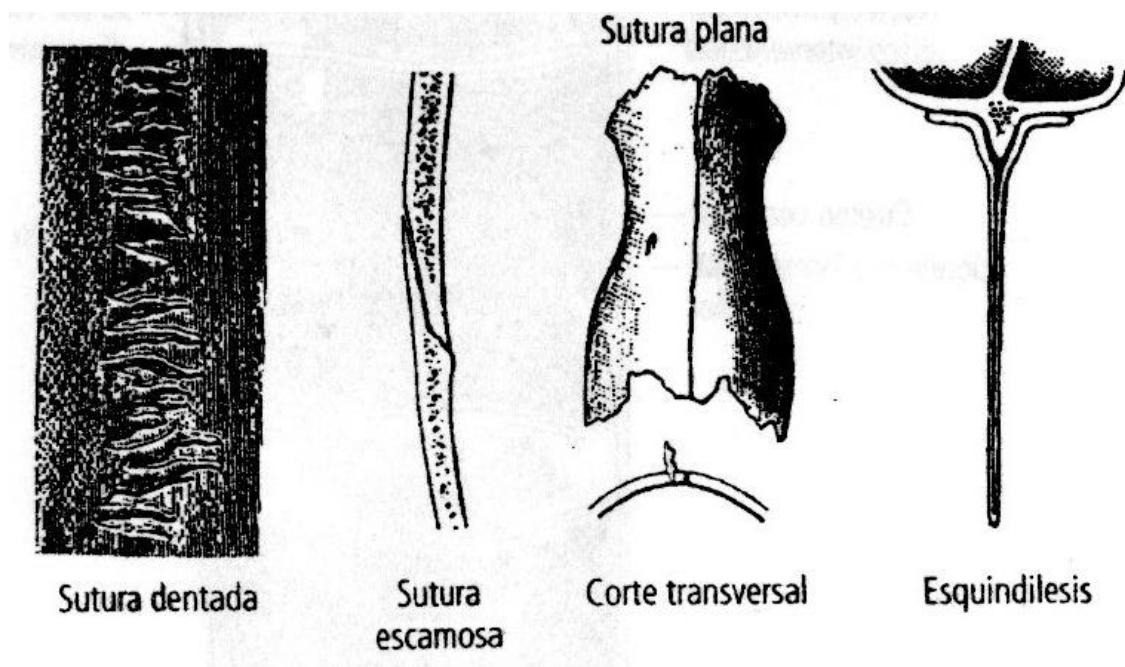


Fig.3. Representación esquemática de los 4 tipos de suturas.¹

Sindesmosis: Los huesos se encuentran unidos por fibras de mayor longitud (membranas intraóseas, ligamentos), lo que permite una movilidad más amplia.

- **Membrana interósea:** Los huesos están unidos por una hoja de tejido conectivo (membrana interósea radiocubital).
- **Ligamento:** los huesos están unidos por una banda de tejido fibroso (ligamento estilohioideo).

Gonfosis: Una prolongación en forma de clavija o espina se introduce en un hueco o alveolo y es mantenida en su posición por fibras cortas (entre la raíz del diente y el alvéolo).¹

1.3.2. ARTICULACIONES CARTILAGINOSAS O SINCONDROSIS.

Las superficies articulares poseen cartílago hialino o fibrocartílago que une a los diversos huesos.

- **Cartílago epifisiario cartílago de crecimiento):** Es una articulación transitoria, la unión entre la epífisis y la diáfisis mediada por cartílago, luego desaparecerá cuando se suelden ambas partes.

Articulaciones óseas.

Sinostosis: Son soldaduras óseas entre huesos. Estas articulaciones óseas son completamente inmóviles. Ejemplos: entre el esfenoides y el occipital, o entre los cuerpos vertebrales del sacro.

1.3.3. ANFIARTROSIS.

En este tipo de articulación, las superficies articulares poseen formaciones de cartílago hialino o fibrocartilagosas que se interponen entre ambos huesos, carecen de cavidad sinovial y presentan ligamentos periféricos que rodean la articulación.¹ Fig. 4.

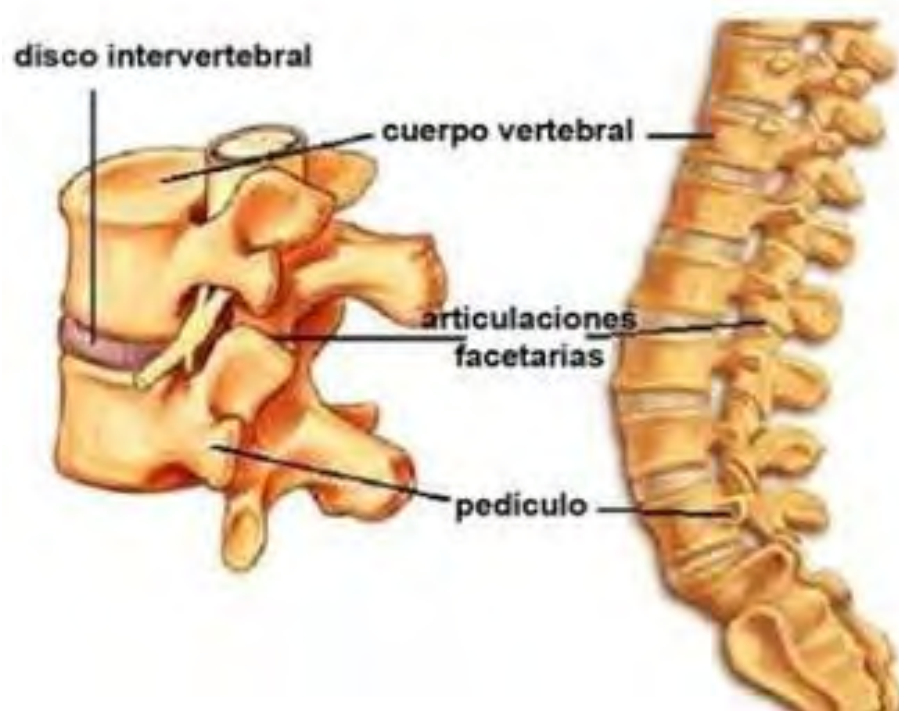


Fig.4. Sínfisis típica: tres cuerpos vertebrales de la región lumbar, vistos en un corte sagital.⁴

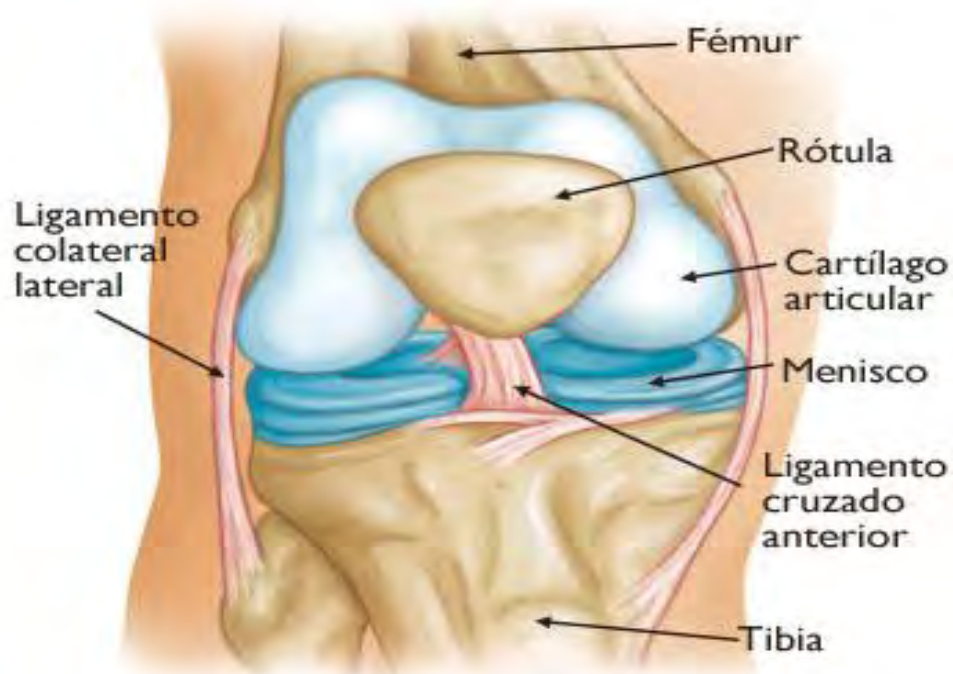


Fig. 5. Cartílago articular, en un corte de la articulación de la rodilla.⁵

- **Sínfisis:** Presentan un fibrocartílago interpuesto entre las superficies articulares (disco intervertebral, sínfisis púbica). Los movimientos son limitados y de poca amplitud individual. Actuando de manera conjunta proveen absorción de fuerzas de choque y flexibilidad.¹

1.3.4. DIARTROSIS.

Son las articulaciones que presentan **cavidad sinovial**. Son muy móviles, particularmente interesantes por su complejidad anatómica y su diversidad funcional. Tienen en común las formaciones anatómicas de base que las constituyen.² Fig. 5.

Son articulaciones de locomoción, típicas en casi todas las articulaciones de los miembros. Suelen estar reforzadas por ligamentos accesorios que son externos a la articulación (extrínsecos), o constituyen un engrosamiento de una parte de la cápsula articular (intrínsecos). Algunas articulaciones sinoviales presentan otras características distintivas, como un disco articular o menisco fibrocartilaginoso, que está presente cuando las superficies articulares de los huesos no son congruentes.²

- Las superficies óseas están revestidas de cartílago, por lo general, de tipo hialino.
- Los huesos están unidos por una cápsula articular y ligamentos.
- La cápsula presenta un revestimiento sinovial en su cara interior.¹

1.4. SUPERFICIES ARTICULARES.

Los seis tipos principales de articulaciones sinoviales (fig.6) se clasifican según la morfología de las superficies articulares y/o el tipo de movimientos que permiten:

1. **Articulación plana (artrodia):** Presenta superficies articulares más o menos planas que se deslizan una sobre la otra. Posee un movimiento multiaxial de escaso desplazamiento limitado por una

cápsula articular firme.¹ Un ejemplo es la articulación acromioclavicular entre el acromion de la escápula y la clavícula.²

2. **Los gínglimos (articulaciones trocleares):** Se le puede describir como la función de una bisagra, ya que presenta un movimiento uniaxial.¹ Son articulaciones que solamente permiten la flexión y la extensión. La cápsula articular es delgada y laxa anterior y posteriormente, sin embargo, donde se producen los movimientos, los huesos están unidos por potentes ligamentos colaterales. La articulación del codo es un gínglimo.²
3. **Articulación selar (silla de montar):** Cada una de las superficies es cóncava en un sentido y convexa en otro. Los movimientos se desarrollan en dos ejes.¹ Por lo tanto, este tipo de articulaciones son biaxiales que permiten movimientos en dos planos, sagital y frontal. También es posible realizar estos movimientos en una secuencia circular. La articulación de carpometacarpiana en la base del dedo pulgar, es una articulación en silla de montar.²
4. **Articulación elipsoidea (condílea):** Las superficies articulares están representadas por dos segmentos elipsoidales dispuestos en sentido inverso.¹ Permiten la flexión y la extensión además de la abducción y aducción, por lo tanto, también son biaxiales. Las articulaciones metacarpofalángicas (de los nudillos) son articulaciones condíleas.² Presenta dos subgéneros:
 - **Articulación bicondílea:** Dos superficies convexas se deslizan una sobre la otra (articulación temporomandibular).
 - **Bicondílea doble:** Dos cóndilos de una epífisis entran en contacto con superficies más o menos cóncavas (articulación femorotibial).
5. **Articulación esferoidea (enartrosis):** Las superficies articulares son esféricas o casi esféricas. Una de ellas, convexa, se aloja en una superficie cóncava. Es una articulación multiaxial.¹ La articulación de

la cadera es una articulación esferoidea: la cabeza del fémur, esférica, rota dentro de la concavidad formada por el acetábulo del coxal.²

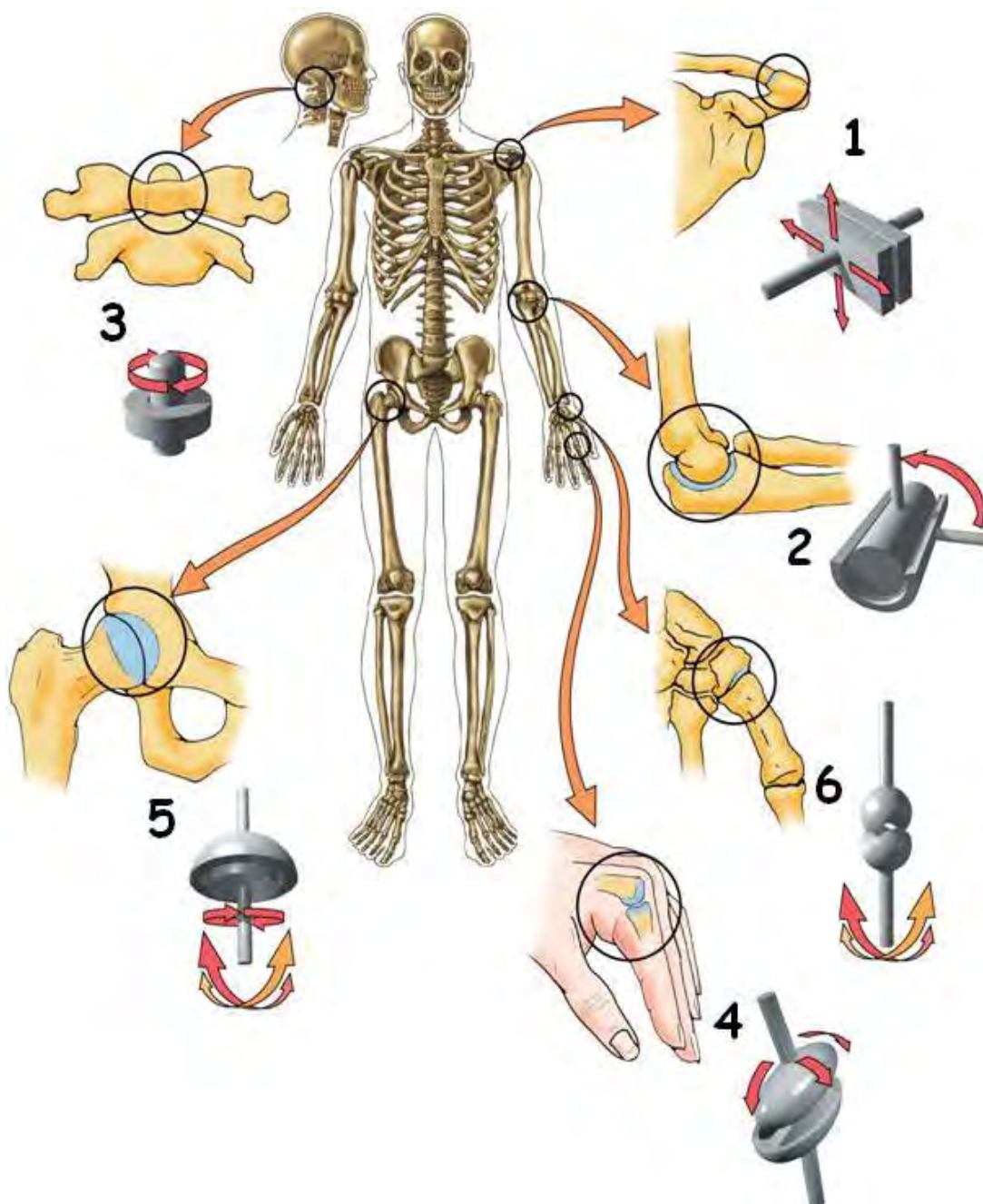


Fig.6. Los seis tipos de articulaciones sinoviales. Las articulaciones sinoviales se clasifican según la forma de sus superficies articulares y/o el tipo de movimiento que éstas permiten.⁶

6. **Articulación trocoide:** Las superficies articulares son segmentos de cilindro. Uno convexo y otro cóncavo, formando un **pivote**.¹ Se mueve en un solo eje. La articulación atlantoaxial media es una articulación trocoide.²

1.5. CARTÍLAGO ARTICULAR.

Cada superficie articular esta revestida por cartílago hialino que se adhiere fuertemente al hueso. Su superficie es pulida y de coloración blanquecina. Se deforma ante presiones y luego vuelve a la normalidad cuando éstas cesan. Su extensión es directamente proporcional a los movimientos de la articulación, y es más extenso en las articulaciones muy móviles.

Su espesor varía entre 0,2mm y 2,0mm. Es más espeso en los puntos de presión y deslizamiento de la articulación.

Se comporta como elemento de amortiguación frente a choques. Su desaparición acarrea el desgaste rápido del hueso por presión y frotamiento recíproco.

El cartílago articular no posee vasos sanguíneos, se nutre por imbibición a expensas del líquido sinovial. También se describen para la parte basal del cartílago, vasos procedentes de la vecindad.

1.6. RODETE ARTICULAR, DISCO Y MENISCO.

Son dispositivos de aspecto fibrocartilaginoso formados por tejido fibroso denso.

- **Rodete (Labrum):** Se dispone en forma de anillo alrededor de ciertas cavidades articulares en las que aumenta la superficie articular.¹ Fig.7.
- **Disco y menisco:** Interpuestos entre superficies articulares, mejoran su concordancia. Su base periférica se adhiere a la cápsula. Sus otras caras se moldean siempre a las superficies articulares, a menudo

irregulares. Pueden presentar inserción ósea en sus extremidades, como ocurre en la rodilla. Su presencia divide a la articulación en dos cavidades secundarias. Puede observarse una perforación en su centro.¹

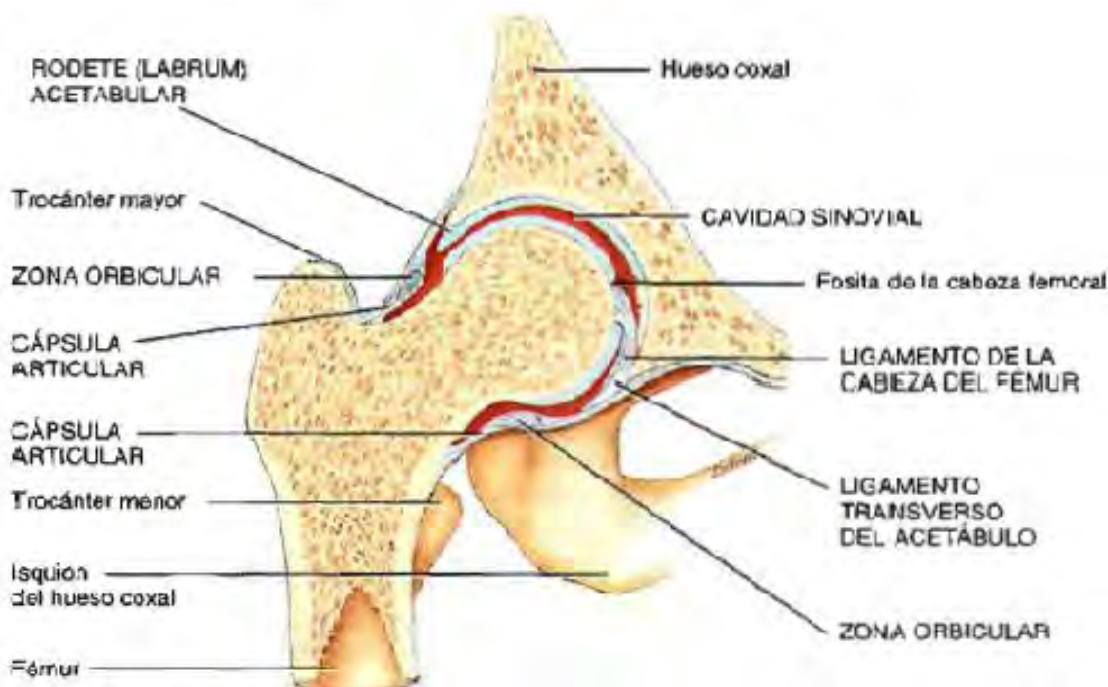


Fig.7. Corte transversal de la articulación coxofemoral.⁷

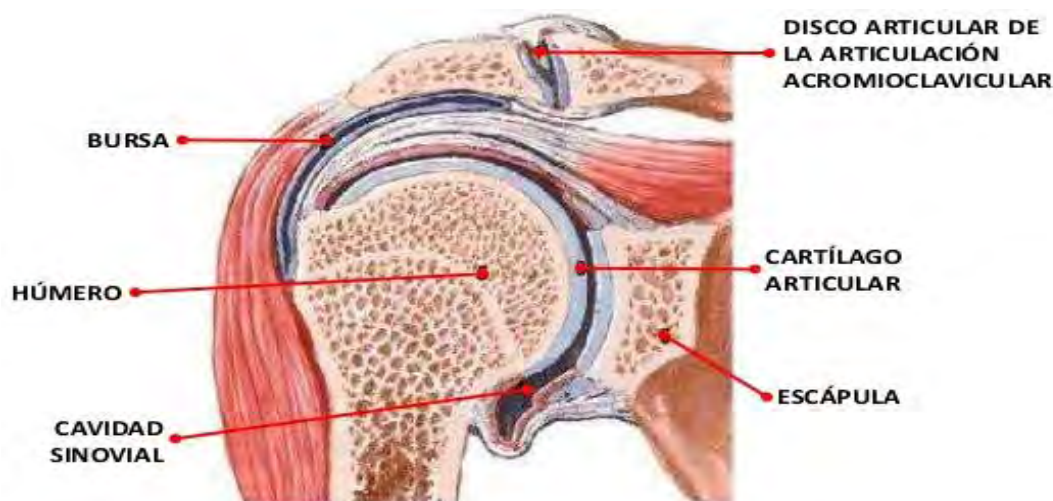


Fig.8. Corte esquemático de una articulación sinovial. Articulación del hombro.⁸

1.7. CÁPSULA Y LIGAMENTOS.

Constituyen un dispositivo que asegura el contacto entre las superficies articulares. Su espesor es variable y depende de la fisiología articular. Presenta engrosamiento en los lugares donde se ejercen fuerzas de tracción, ahí es dónde se encuentran los **ligamentos**.

Los ligamentos son de resistencia considerable, le confieren a la articulación gran firmeza, como en el caso de la rodilla, que es capaz de resistir una fuerza de 415kg sin desgarrarse.

Sólidos y flexibles, los ligamentos presentan una elasticidad variable:

- **Ligamentos fibrosos:** Prácticamente inextensibles, su extensión limita el movimiento.
- **Ligamentos elásticos:** Son algo más extensibles, como por ejemplo, los ligamentos amarillos de las articulaciones vertebrales.

Con la edad, los ligamentos pierden su elasticidad y flexibilidad, se vuelven más rígidos y con mayor tendencia a acortarse.¹

A ambos lados de sus inserciones óseas, la cápsula se continúa con el periostio de los huesos que une.

La sinovial es una membrana delgada que tapiza la cápsula articular en su superficie interior.¹ Fig. 8. Es la parte más ricamente vascularizada de la articulación. Segrega la sinovia, un líquido transparente que existe en escasa cantidad en un estado normal: se encuentra constituido por agua, materias proteicas, algo de mucina, trazas de grasas y sales minerales. También se observan en él células deterioradas y descamadas del cartílago y de la sinovial.

Constituye una porción vulnerable de la articulación ya que es sensible a las infecciones aportadas por la sangre o las modificaciones del medio interno.

Los traumatismos que las desgarran provocan hemorragias intraauriculares (hemartrosis).¹

1.8. VASCULARIZACIÓN.

Las articulaciones reciben su irrigación y drenan hacia los vasos de la vecindad. Las arterias son numerosas, proceden de los grandes troncos suprayacentes, lateroyacentes y subyacentes a la articulación, los que se ramifican y anastomosan formando círculos periarticulares. Las venas drenan la sangre de la articulación. Los linfáticos se reconocen en la sinovial, donde forman un plexo de mallas irregulares con prolongaciones ciegas; en la cápsula, las redes linfáticas son menos numerosas. El resto de las formaciones articulares carece de vías linfáticas.¹ Fig. 9.

1.9. INERVACIÓN.

Proporcionada por los nervios periarteriales, las articulaciones poseen inervación propia, somática o autónoma. Estos nervios, profusamente distribuidos, se reparten en la cápsula, los ligamentos y la sinovial formando una amplia red. En su terminación presentan corpúsculos sensitivos. Esta gran distribución de nervios le proporciona a las articulaciones una extrema sensibilidad:

- **Sensibilidad al dolor:** Informa sobre los estados extremos como sensaciones de distensión, torsión, rotura ligamentosa. El dolor por sí mismo, genera reacciones vasomotoras por vía refleja, que se exteriorizan por edema, derrame intraarticular, rarefacción ósea de vecindad etc.¹
- **Sensibilidad propioceptiva (consciente o inconsciente):** Informa acerca de la posición de las articulaciones y, en consecuencia, sobre la actitud o los movimientos de los diferentes segmentos óseos, unos con los otros. Su origen se encuentra en el **sentido de la actitud** que,

adquirido en edad temprana, termina en el automatismo de los movimientos más usuales (marcha, estación bípeda, prensión, etc.). Esta sensibilidad propioceptiva articular, junto con la sensibilidad muscular, permite el aprendizaje de los movimientos más complejos (escritura, deporte, entre otros).¹



Fig.9 Vascularización de un hueso largo.⁹

2. HISTOLOGÍA Y EMBRIOLOGÍA DEL TEJIDO CARTILAGINOSO.

El tejido cartilaginoso es una modalidad especializada de tejido conjuntivo de consistencia algo rígida. Está formado por células llamadas **condrocitos** y por abundante material extracelular, el cual constituye la matriz. Las cavidades de la matriz, ocupadas por los condrocitos, reciben el nombre de **lagunas**. Una laguna puede tener uno o más condrocitos.¹⁰ Fig. 10.

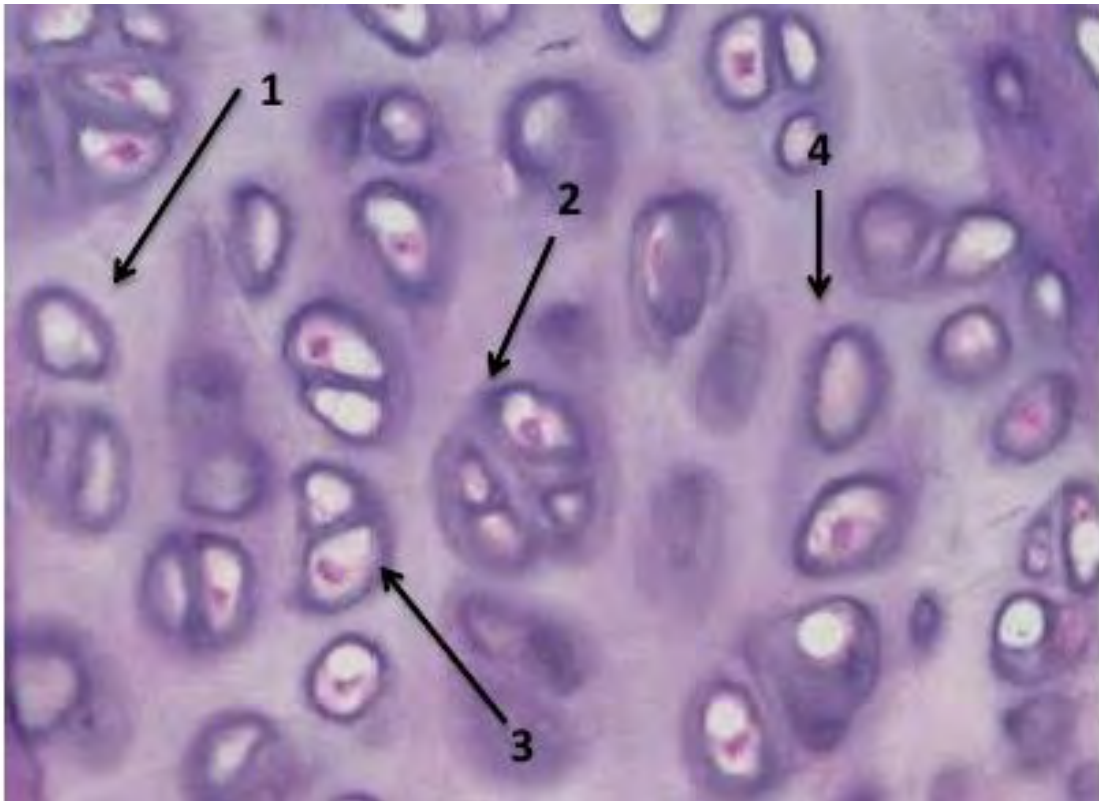


Fig. 10. Condrocitos (1), grupos isógenos (2), condrocitos dividiéndose (3), lagunas de los condrocitos (4).¹¹

Las funciones del tejido cartilaginoso dependen principalmente de la estructura de la matriz que puede estar formada por colágeno, o colágeno más elastina en asociación con macromoléculas de proteoglicanos y glucoproteínas adhesivas.¹⁰

Como el colágeno y la elastina son flexibles, la consistencia firme de los cartílagos se debe principalmente a las uniones electrostáticas entre los glucosaminoglucanos sulfatados de los proteoglucanos y el colágeno, y a la gran cantidad de moléculas de agua unidas a esos glucosaminoglucanos, **agua de solvatación**.

Los cartílagos, excepto los articulares y las piezas de cartílago fibroso, están rodeados por una cápsula de tejido conjuntivo que recibe el nombre de **pericondrio**.

El pericondrio es una capa de tejido conjuntivo en su mayor parte denso, que envuelve todas las piezas del cartílago hialino, excepto el cartílago articular. Es responsable de la nutrición del cartílago, además de ser una fuente de nuevos condrocitos para el crecimiento.¹⁰

Está formado por un conjunto muy rico en fibras de colágeno de tipo I en la parte más superficial, pero gradualmente más rico en células a medida que se aproxima al cartílago. Morfológicamente, las células del pericondrio son semejantes a los fibroblastos, aunque las que están situadas más cerca del cartílago, fácilmente pueden multiplicarse por mitosis y originar condrocitos, caracterizándose así, fundamentalmente, como condroblastos.

El tejido cartilaginoso no posee vasos sanguíneos, es alimentado por el conjuntivo que lo rodea (pericondrio) o mediante el líquido sinovial de las cavidades articulares.¹⁰

El desarrollo del cartílago se inicia a partir del mesénquima durante la quinta semana. En las áreas en las que se va a desarrollar el cartílago, el mesénquima se condensa y forma los **centros de condricación**. Las células mesenquimales se diferencian en primer lugar en precondrocitos, y después en **condroblastos**, que segregan fibrillas de colágeno y sustancia fundamental (matriz extracelular).¹³

Más adelante, en la sustancia intercelular o en la matriz se depositan fibras de colágeno, fibras elásticas o ambas.

2.1. OSIFICACIÓN ENDOCONDRALE.

Es un tipo de formación ósea que tiene lugar sobre modelos cartilaginosos preexistentes. Por ejemplo, en los huesos largos el centro primario de osificación aparece en la diáfisis. En este centro de osificación, los condrocitos aumentan de tamaño (hipertrofia). La matriz se calcifica y las células mueren.

Al mismo tiempo, se deposita una fina capa de hueso bajo el **pericondrio** que rodea a la diáfisis; de esta manera, el pericondrio se convierte en **periostio**.¹³ Fig. 11.

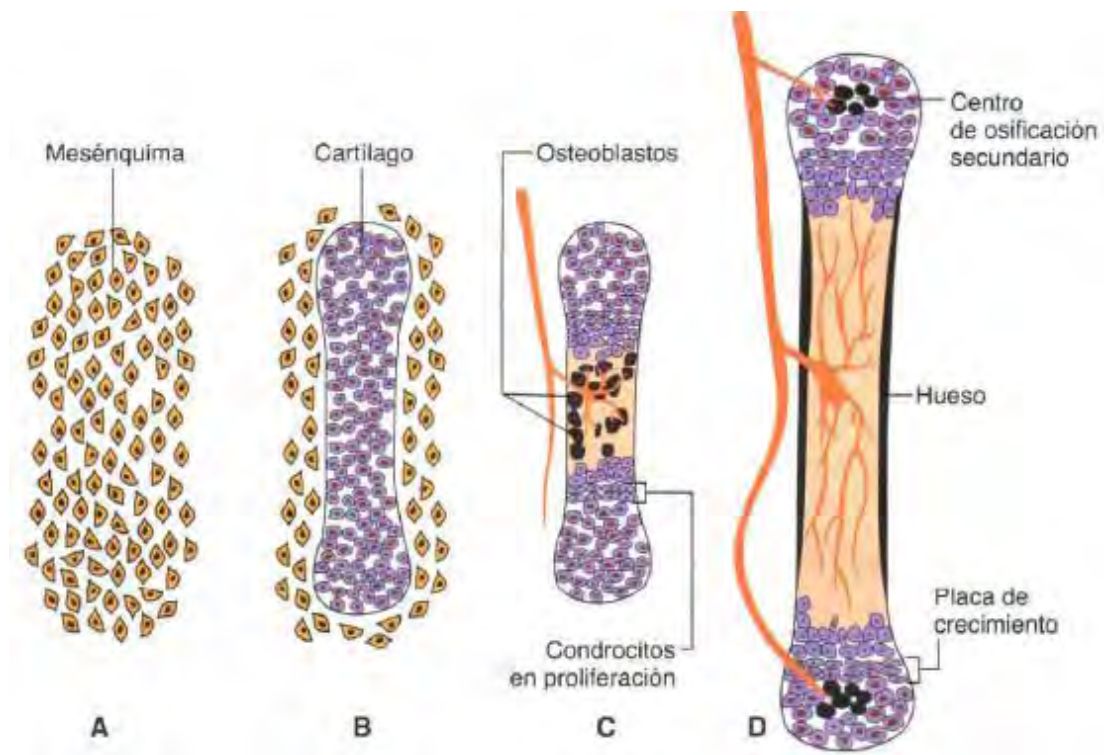


Fig. 11. Transformación paulatina de pericondrio a periostio.¹²

La invasión por tejido conjuntivo vascular procedente de los vasos sanguíneos que rodean al periostio también fragmenta el cartílago. Los osteoblastos alcanzan el hueso en desarrollo desde estos vasos sanguíneos. Este proceso continúa en dirección hacia la **epífisis** (los extremos de los huesos).¹³

El alargamiento de los huesos largos tiene lugar en la unión entre la diáfisis y la epífisis. Este proceso depende de las placas cartilaginosas epifisiarias (placas de crecimiento), cuyos condrocitos proliferan y participan en la formación de hueso endocondral. Hacia la diáfisis, las células cartilaginosas se hipertrofian y la matriz se calcifica. Las espículas del hueso quedan aisladas unas de otras debido a la invasión vascular procedente de la **cavidad medular (médula ósea)** del hueso largo. Los osteoblastos depositan el hueso sobre estas espículas; la reabsorción del hueso mantiene las masas de hueso esponjoso con una longitud relativamente constante y al mismo tiempo originan un aumento de tamaño de la cavidad medular.

La osificación de los huesos de los miembros comienza al final del periodo embrionario (cincuenta y seis días después de la fecundación). Más adelante, este proceso de osificación requiere el aporte de calcio y fósforo por parte de la embarazada. Por este motivo, a las mujeres gestantes se les debe recomendar que mantengan un consumo adecuado de estos elementos con objeto de preservar un estado de salud apropiado de los huesos y dientes.

En el momento del nacimiento, la diáfisis está prácticamente osificada, aunque la mayor parte de la epífisis es todavía cartilaginosa. Los centros de osificación secundarios aparecen en la epífisis de la mayor parte de los huesos durante los primeros años tras el nacimiento.¹³ Fig. 12. Las células cartilaginosas epifisiarias se hipertrofian y hay una invasión de tejido

conjuntivo vascular.¹³ La osificación se extiende radialmente, y en última instancia sólo mantienen su estructura cartilaginosa el cartílago articular y la placa transversal del cartílago, la **placa cartilaginosa epifisaria**.

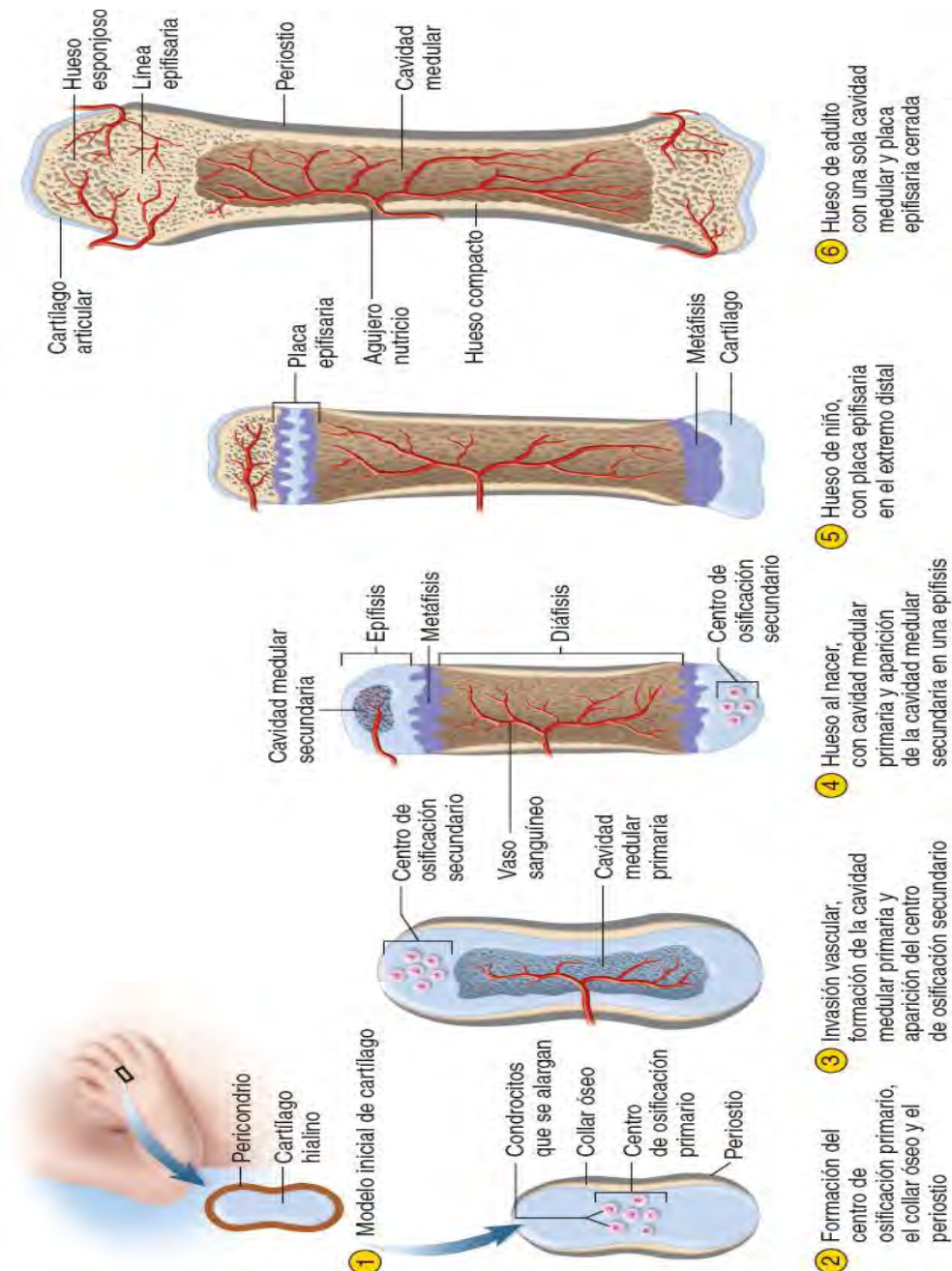


Fig.12. Cortes longitudinales esquemáticos que ilustran la osificación endocondral (intracartilaginosa) en un hueso largo en desarrollo.¹⁴

Al finalizar el crecimiento, esta placa es sustituida por hueso esponjoso; la epífisis y la diáfisis están unidas y el hueso ya no se alarga.

2.2. DESARROLLO DE LAS ARTICULACIONES.

Las articulaciones comienzan a desarrollarse cuando aparece el mesénquima condensado en la inter zona articular durante la sexta semana; hacia el final de la octava semana estas zonas tienen características similares a las de las articulaciones del adulto. Como ya se mencionó anteriormente, las articulaciones pueden ser fibrosas, cartilaginosas y sinoviales.

Articulaciones fibrosas: Durante el desarrollo de las articulaciones fibrosas, el mesénquima interzonal que existe entre los huesos en desarrollo se diferencia hacia la formación de un tejido fibroso denso.¹³

Articulaciones cartilaginosas: Durante su desarrollo, el mesénquima interzonal existente entre los huesos en desarrollo se diferencia hacia la formación de cartílago hialino o de fibrocartílago.

Articulaciones sinoviales: En este tipo de articulaciones, el mesénquima interzonal se diferencia de la siguiente manera:

- Periféricamente, el mesénquima interzonal forma la cápsula articular y otros ligamentos.
- Centralmente, el mesénquima desaparece y el espacio resultante se convierte en la cavidad articular o en la cavidad sinovial.
- En las zonas donde el mesénquima interzonal reviste la cápsula articular y las superficies articulares, forma la membrana sinovial.

Probablemente, como resultado de los movimientos de las articulaciones, las células mesenquimales desaparecen más delante de la superficie de los cartílagos articulares.¹³

El entorno intrauterino anómalo con restricción de los movimientos embrionarios y fetales puede interferir con el desarrollo de los miembros y causar la fijación de las articulaciones.

El cartílago se divide en 3 tipos:

- a) **Cartílago hialino.**
- b) **Cartílago elástico.**
- c) **Cartílago fibroso.**

2.2.1. CARTÍLAGO HIALINO.

En fresco, el cartílago hialino es blanco azulado y translúcido. Forma el primer esqueleto del embrión, el cual posteriormente es sustituido por un esqueleto óseo.¹⁰ Fig. 13.

En el adulto, se encuentra principalmente en la pared de las fosas nasales, tráquea y bronquios, en el extremo ventral de las costillas y recubriendo las superficies articulares de los huesos largos.

Está formado en 40% de su peso seco por fibrillas de colágeno de tipo II, asociadas a proteoglucanos altamente hidratados, además de glucoproteínas adhesivas. Además del colágeno, la matriz contiene proteoglucanos.

Cada molécula de proteoglucano consta de una parte central proteica de la que irradian numerosas moléculas no ramificadas y relativamente cortas de glucosaminoglucanos sulfatados (condroitinsulfato y queratosulfato).

Hasta 200 de estos proteoglucanos pueden establecer uniones no covalentes con una única molécula de ácido hialurónico, un glucosaminoglucano no sulfatado de alto peso molecular, para formar una gran molécula de **agrecano**. Las moléculas de agrecano tienen un importante papel en el mantenimiento de la rigidez de la matriz cartilaginosa, están unidas a las fibrillas de colágeno.¹⁰

El alto contenido de agua de solvatación que caracteriza las moléculas de glucosaminoglucanos posee un alto significado funcional como sistema de amortiguación contra choques mecánicos, o como muelle biomecánico, principalmente en los cartílagos de las articulaciones.¹⁰

Otro componente importante de la matriz de los cartílagos hialinos es la **condronectina**, una glucoproteína adhesiva con sitios de unión a condrocitos, fibrillas colagénicas y glucosaminoglucanos. Así, la condronectina es la responsable de la asociación entre el envoltorio macromolecular de la matriz y los condrocitos.¹⁰

Alrededor de los condrocitos existen estrechas zonas ricas en proteoglucanos y pobres en colágeno. Estas zonas muestran basofilia, metacromasia y reacción PAS más intensas que el resto de la matriz, se denominan impropriamente cápsulas porque inicialmente se creía que constituían una pared que envolvía las células.

En la periferia del cartílago hialino, los condrocitos presentan una forma alargada con su eje mayor paralelo a la superficie. En la parte central, estas células son más redondeadas y aparecen en grupos de hasta ocho células, denominados **grupos isógenos**, ya que todas se originan de un único **condroblasto**.

Las células y la matriz cartilaginosa sufren una retracción durante el proceso histológico, lo que explica la forma en estrella de los condrocitos y su alejamiento de la cápsula.

Los condrocitos son células secretoras de colágeno, principalmente del tipo II, proteoglucanos y glucoproteínas, como la condronectina.

Con frecuencia el cartílago está sometido a procesos degenerativos.

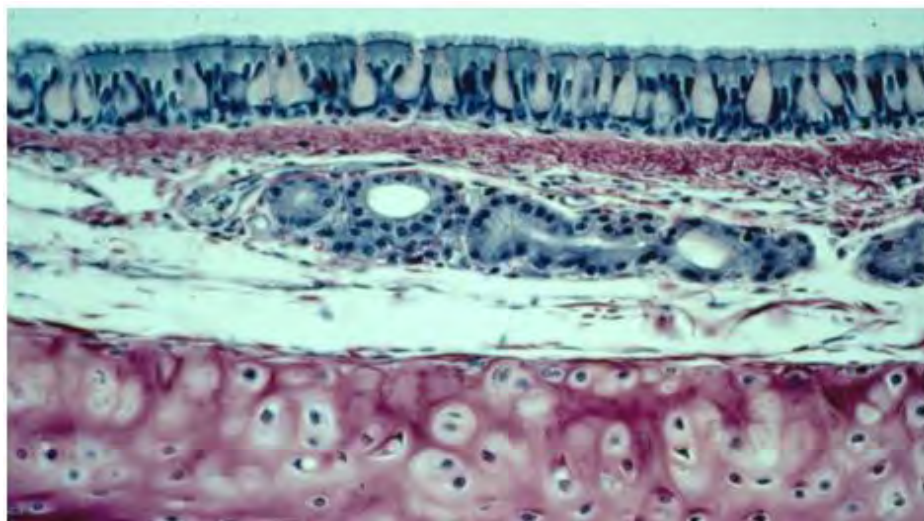


Fig.13. Fotomicrografía de tráquea. Cartílago hialino localizado en la parte inferior. Tinción hematoxilina fosfotungstica. 200x.¹⁵

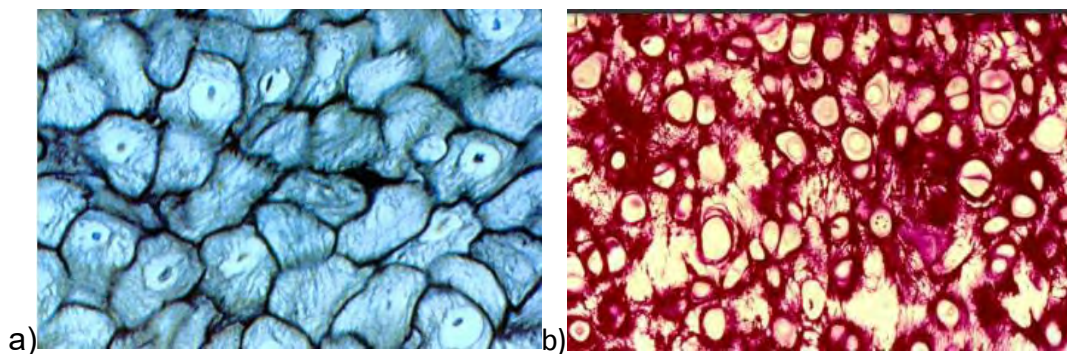


Fig.14. Fotomicrografías de cartílago elástico. a) Tinción hematoxilina de Verhoeff y azul de metileno, b) Tinción de Gallego.¹⁵

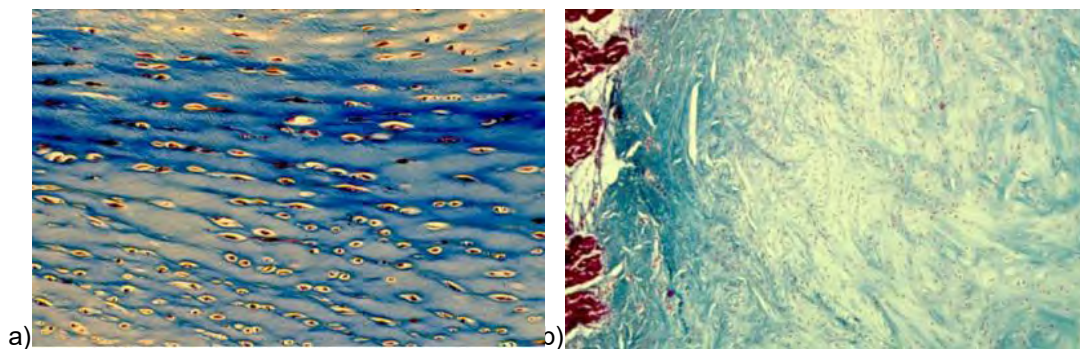


Fig.15. Fotomicrografías de cartílago fibroso. Tinción trcrómico de Masson. a) Disco intervertebral, b) esqueleto cardiaco atrioventricular de un ovino.¹⁵

El más frecuente es la calcificación de la matriz que consiste en el depósito de fosfato cálcico en forma de cristales de hidroxiapatita, precedido por el aumento de volumen y muerte de las células.

En el adulto, la regeneración se realiza por la actividad del pericondrio. Cuando hay fractura de una pieza cartilaginosa, células derivadas del pericondrio invaden la zona de fractura y originan un tejido cartilaginoso que repara la lesión.¹⁰

Algunas veces, en vez de formar un nuevo tejido cartilaginoso, el pericondrio produce una cicatriz del tejido conjuntivo denso.

2.2.2. CARTÍLAGO ELÁSTICO.

Se encuentra en el pabellón de la oreja, en el conducto auditivo externo, en la trompa auditiva, en la epiglotis y en el cartílago cuneiforme de la laringe.³

Es semejante al cartílago hialino aunque incluye, además de fibras de colágeno (principalmente de tipo II), una abundante red de fibras elásticas finas que se continúan con las del pericondrio. La presencia de elastina confiere a este tipo de cartílago un color amarillento cuando se examina en fresco.

Puede estar presente aisladamente o formar una pieza cartilaginosa junto con el cartílago hialino. Posee pericondrio y crece principalmente por aposición. El cartílago elástico está menos sometido a procesos degenerativos que el hialino.¹⁰ Fig. 14 a y b.

2.2.3. CARTÍLAGO FIBROSO.

Es un tipo de tejido con características intermedias entre el conjuntivo denso y el cartílago hialino. Se encuentra en los discos intervertebrales, en los puntos en los que algunos tendones y ligamentos se insertan en los huesos, y en la sínfisis púbica.¹⁰

Está siempre asociado a tejido conjuntivo denso, los límites entre ambos son imprecisos.

Su matriz es acidófila por contener grandes cantidades de fibras colágenas. La sustancia fundamental amorfa es escasa y está limitada a la proximidad de las lagunas que tienen los condrocitos, donde forma cápsulas basófilas metacromáticas y PAS- positivas.¹⁰

En el cartílago fibroso, las numerosas fibras colágenas de tipo I constituyen haces que siguen una orientación aparentemente irregular o una disposición paralela a lo largo de los condrocitos en hileras. Esa orientación depende de las fuerzas que actúan sobre el fibrocartílago. Los haces colágenos se disponen paralelamente a las tracciones ejercidas sobre ellos. El fibrocartílago no está rodeado de pericondrio.¹⁰ Fig. 15 a y b.

2.3. CRECIMIENTO DEL CARTÍLAGO.

Se distinguen:

- **Crecimiento intersticial o por intususcepción:** Es cuando los condroblastos que se encuentran en el interior de las piezas cartilaginosas sintetizan los componentes y la sustancia fundamental de la matriz.
- **Crecimiento por aposición:** Es cuando el cartílago se forma desde la superficie de la pieza cartilaginosa.¹⁵ Fig. 16.

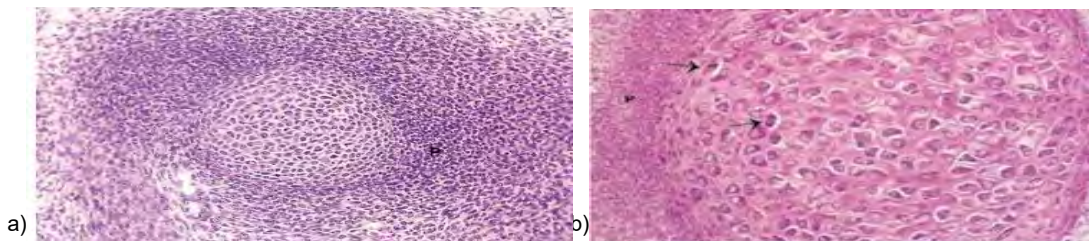


Fig. 16. Tipos de crecimiento: a) Crecimiento intersticial, crecimiento de condroblastos y condrocitos del centro a la periferia. b) Crecimiento por aposición de células condrógenas y condroblastos.¹⁵

3. INMUNOLOGÍA.

3.1. INTRODUCCIÓN A LA INMUNOLOGÍA.

El sistema inmunitario humano ha evolucionado durante millones de años a partir de organismos invertebrados y vertebrados, hasta desarrollar mecanismos de defensa refinados y muy específicos frente a los microorganismos patógenos invasores y sus factores de virulencia.

El sistema inmunitario normal tiene tres propiedades fundamentales:

1. Un repertorio muy diverso de receptores de antígenos que permite reconocer una gama casi infinita de microorganismos patógenos.
2. Memoria inmunitaria, para generar las respuestas inmunitarias de memoria rápida.
3. Tolerancia inmunitaria, para evitar la lesión inmunitaria a los tejidos normales propios.

De los invertebrados, los seres humanos han heredado el **sistema inmunitario innato**, un sistema de defensa primitivo que utiliza proteínas codificadas por líneas germinales para reconocer patógenos. Las células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos y los NK, reconocen PAMP (véase más adelante) cuyas secuencias moleculares están sumamente conservadas en muchos microbios y que utilizan un conjunto diverso de receptores de PRR (véase más adelante).¹⁶

Los componentes principales del reconocimiento de los microbios por el sistema inmunitario innato son:

1. Reconocimiento por moléculas del hospedador codificadas por líneas germinales.
2. Reconocimiento de los factores de virulencia fundamentales del microbio, pero no reconocimiento de las moléculas propias.

3. Ausencia de reconocimiento de moléculas o microbios extraños que sean benignos.

Los macrófagos y los linfocitos NK, tras el contacto con los microorganismos patógenos, pueden destruir a éstos de manera directa o bien activar una serie de acontecimientos que retardan la infección y reclutan al **sistema inmunitario adaptativo**, la rama del sistema inmunitario humano que se ha desarrollado más recientemente.

La inmunidad adaptativa, localizada exclusivamente en los vertebrados, se basa en la generación de receptores antigénicos en los linfocitos T y B por medio de reajustes genéticos de la línea germinativa, de manera que cada linfocito T o B expresa en su superficie receptores para antígenos únicos, de la gran variedad de microorganismos presentes en el ambiente que reconoce de manera específica.

Aunados a los mecanismos de reconocimiento específico finamente armonizados que mantienen la tolerancia (falta de reacción) a los autoantígenos, los linfocitos T y B ofrecen tanto especificidad como memoria inmunitaria a los mecanismos de defensa de los vertebrados.¹⁶

3.2. SISTEMA INMUNITARIO INNATO.

Todos los organismos multicelulares, incluido el ser humano, han desarrollado una cantidad limitada de moléculas codificadas por la línea germinativa, ya sea de superficie o intracelulares, que reconocen a múltiples grupos de microorganismos patógenos. Puesto que la variedad de microorganismos patógenos para el ser humano es enorme, las moléculas del sistema inmunitario humano innato perciben “señales peligrosas” y reconocen a los PAMP, que son las estructuras moleculares comunes compartidas por muchos microorganismos, o bien reconocen a las moléculas

de las células del hospedador producidas por reacción a la infección, como proteínas de choque térmico y fragmentos de la matriz extracelular.

Los PAMP deben ser estructuras conservadas esenciales para la virulencia y supervivencia del microorganismo, como la endotoxina bacteriana, de manera que los microorganismos no pueden mutar las moléculas de los PAMP para evadir las respuestas inmunitarias innatas del hospedador. Los PRR son proteínas del hospedador del sistema inmunitario innato que reconocen a los PAMP como señales de peligro para el hospedador.¹⁶ Fig. 17.

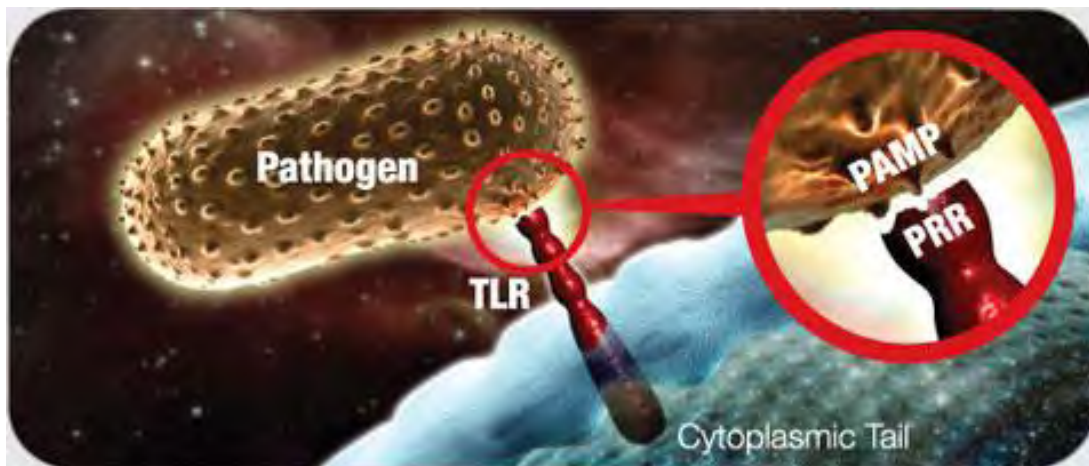


Fig. 17. Reconocimiento de PAMP de un microorganismo patógeno por PRR.¹⁷

Por consiguiente, el reconocimiento de las células tanto hematopoyéticas como no hematopoyéticas de moléculas patógenas, induce la activación/producción de la cascada del complemento, citocinas y péptidos antimicrobianos como moléculas efectoras.

Además, los PAMP de los patógenos, como moléculas de señal de peligro para el hospedador activan a las células dendríticas para que maduren y expresen moléculas en su superficie que mejoran la presentación del antígeno para responder a los antígenos extraños.¹⁶

3.2.1. CÉLULAS EFECTORAS DE LA INMUNIDAD INNATA.

La inmunidad innata está conformada por las barreras anatómicas y las proteínas circulantes, además del componente celular.¹⁸

Barreras anatómicas y físicas: Las barreras entre el ambiente y el hospedero son la piel, las mucosas del aparato digestivo, respiratorio y genitourinario, conformadas por un epitelio continuo que evita la entrada de microorganismos. Dichos epitelios producen péptidos con una función antibiótica natural, como las defensinas.¹⁸ Fig.18.

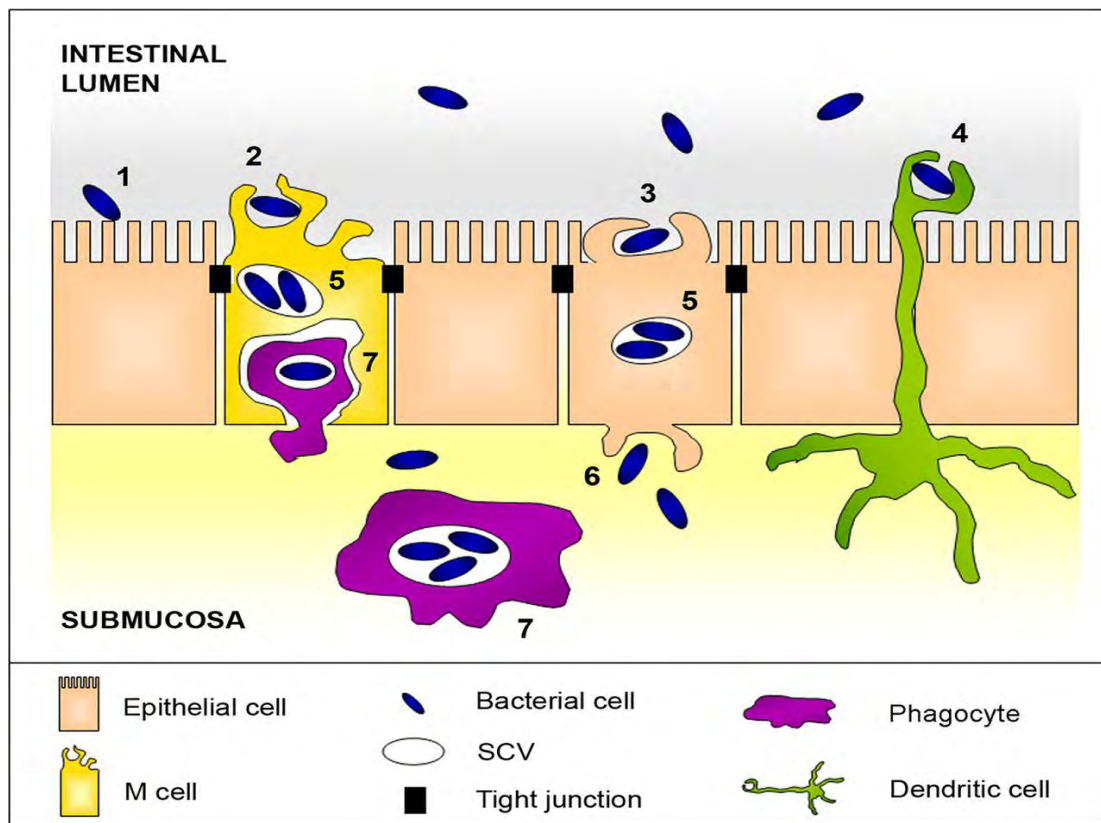


Fig. 18. Representación esquemática de una bacteria atravesando el epitelio del intestino.¹⁹

La síntesis de defensinas aumenta en respuesta a citoquinas inflamatorias como la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF),

producidos por macrófagos y otras células, en respuesta a microorganismos que buscan ingresar a través del epitelio. En la epidermis de la piel y en el epitelio de las mucosas además de las defensinas se hallan los linfocitos T intraepiteliales (LT), que son en su mayoría LT gamma/delta ($\gamma\delta$), los que intervienen en la defensa del hospedero secretando citoquinas, activando fagocitos y destruyendo células infectadas.

Además, hay una subpoblación de linfocitos B (LB-1) que secreta IgM, conocidos como anticuerpos naturales, que actúan como centinelas a través de las barreras anatómicas. A parte de estos componentes del epitelio y la mucosa, también son importantes los queratinocitos, las glándulas sebáceas asociadas a los folículos pilosos, las cuales producen gran cantidad de ácidos grasos y las cilia de las células epiteliales mucosas del tracto respiratorio, que junto con el peristaltismo que se genera en el tracto gastrointestinal, conforman otra barrera física de barrido para algunos microorganismos patógenos.¹⁸

Los componentes circulantes más importantes de la respuesta inmune innata corresponden a los factores del complemento, los cuales, a través de sus tres vías, pueden marcar, lisar y eliminar antígenos que entran al organismo, luego de atravesar las barreras anatómicas, generando un paso importante en este tipo de respuesta y creando un puente entre la inmunidad innata y adquirida.¹⁸ Tabla 1.

3.2.2. SISTEMA DE COMPLEMENTO.

Serie de proteínas efectoras y enzimas plasmáticas que actúan en cascada, cuya función consiste en destruir microorganismos patógenos y señalarlos para que sean fagocitados por las células de la estirpe de monocitos-macrófagos y neutrófilos del sistema reticuloendotelial.¹⁶ Fig. 19.

TABLA 1. Componentes de la inmunidad innata.

Componente	Función principal
Barreras:	
Epitelio	Previene la entrada del microorganismo
Defensinas	Destrucción del patógeno
Linfocitos intraepiteliales	Destrucción del patógeno
Células efectoras circulantes:	
Neutrófilos	Fagocitosis temprana y destrucción del patógeno
Macrófagos	Secreción de citoquinas, fagocitosis temprana y destrucción del patógeno
Células NK	Lisis de células infectadas y activación de macrófagos
Proteínas efectoras circulantes:	
Complemento	Destrucción del patógeno, opsonización de microorganismos y activación de los linfocitos
Colectinas (Mannose-binding lectin)	Opsonización de microorganismos y activación del complemento (vía de las lectinas)
Proteína C reactiva	Opsonización de microorganismos y activación del complemento
Factores de la coagulación	Localización de tejido infectado
Citoquinas:	
TNF, IL-1, quimioquinas	Inflamación
IFN- α,β	Resistencia a infecciones virales
IFN- γ	Activación de macrófagos
IL-12	Estímulo de la producción IFN- γ por las células NK y los linfocitos T
IL-15	Proliferación de células NK
IL-10	Control de la inflamación
TGF- β	

Tabla.1. Componentes de la inmunidad innata.¹⁷

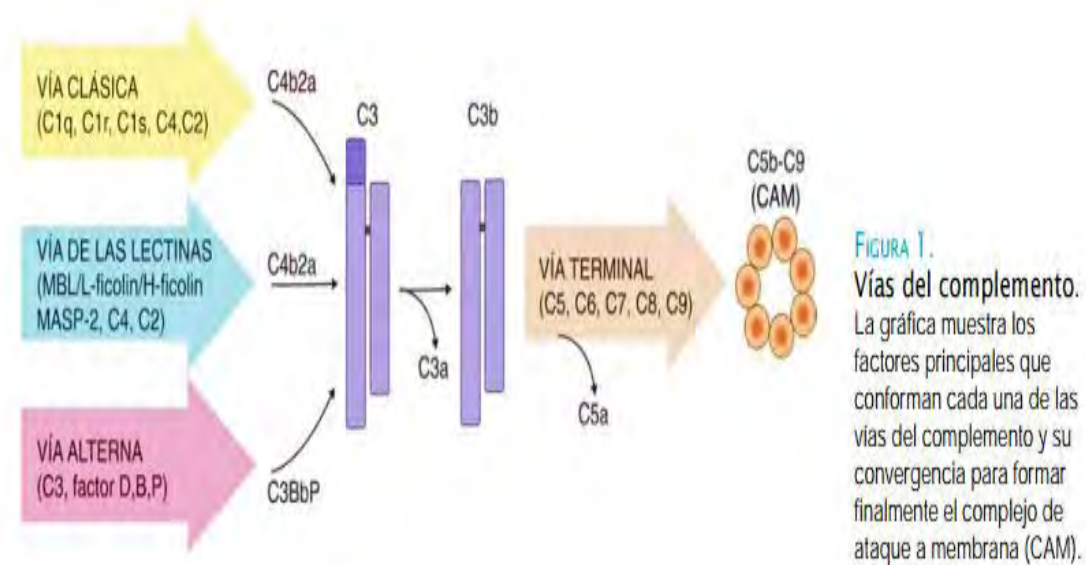


Fig. 19. Las 4 vías de activación del sistema de complemento.¹⁸

El sistema del complemento tiene cuatro vías:

1. La vía clásica de activación, que es estimulada por complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo.
2. La vía de activación de la lectina fijadora de manosa (MBL, mannosebindinglectin), estimulada por los microorganismos con grupos terminales de manosa.
3. La vía alterna de activación, que es estimulada por microorganismos o células tumorales.
4. Y la vía terminal, que es común para las tres primeras vías y origina el complejo de ataque de la membrana que destruye a las células.

Las enzimas del sistema del complemento son proteasas de serina.¹ El objetivo básico del sistema es lograr la deposición de fragmentos del complemento sobre blancos patológicos para la opsonización, lisis y liberación de péptidos que promuevan la respuesta inflamatoria, adicionalmente, éste participa en la regeneración y reparación fisiológica de los tejidos. A grandes rasgos el complemento desempeña tres funciones fisiológicas: a) defensa contra las infecciones, b) puente entre la inmunidad innata y adaptativa, y c) disposición final de desechos de procesos tisulares e inflamatorios.¹⁸ Tabla 2.

TABLA 2. Actividades fisiológicas del sistema del complemento.

Actividad	Proteína responsable
Defensa contra infección	
Opsonización	Unión de fragmentos C3 y C4
Quimiotaxis y activación de leucocitos	Anafilotoxinas C5a, C3a y C4a
Lisis de bacterias y células	CAM (C5b-C9)
Interfase entre inmunidad innata y adquirida	C3 se une al BCR y a CPA, C3b y C4b une complejos inmunes
Aumento de la respuesta de anticuerpos	C3b y C4b une complejos inmunes, C3 se une al receptor en el folículo de la CPA
Potenciación de la memoria inmunológica	C3b y C4b se unen a complejos inmunes y al antígeno, C3 en receptores de células dendríticas foliculares
Desecho y limpieza	
Limpieza de complejos inmunes en los tejidos	C1q: uniones covalentes de fragmentos de C3 y C4
Limpieza de células apoptóticas	C1q: uniones covalentes de fragmentos de C3 y C4

BCR: receptor de linfocitos B. CPA: Célula presentadora de antígenos.

Tabla.2. Principales actividades del sistema de complemento.¹⁷

3.2.3. COMPONENTES CELULARES.

Están formados por las células fagocíticas, que en conjunto participan en dos mecanismos importantes, la fagocitosis y la inflamación, modulados por el sistema inmune tanto innato como adquirido, y por una serie de citoquinas que hacen parte de la activación y función celular.¹⁸

Las células implicadas en estos procesos son: los granulocitos polimorfonucleares, los monocitos/macrófagos, las células dendríticas y las NK, encargadas de llevar a cabo los mecanismos efectores de la inmunidad innata como son: la quimiotaxis, la diapedesis y la opsonización.¹⁸

Granulocitos: Linfocitos del sistema inmunitario innato con gránulos citotóxicos azurófilos que tienen actividad citolítica y son capaces de destruir células extrañas y células del hospedador que carezcan de moléculas propias del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I.¹⁶

Dentro de este grupo de células están los neutrófilos (PMNN), los eosinófilos (PMNE) y los basófilos (PMNBs).¹⁸

Monocitos/macrófagos: El sistema monocito/macrófago, al igual que las células dendríticas, son uno de los componentes celulares más importantes tanto en inmunidad innata como adquirida.¹⁸

Los fagocitos mononucleares se originan a partir de un precursor medular común que da lugar a los monocitos sanguíneos. De la sangre, los monocitos emigran a diversos tejidos y se diferencian a macrófagos. La semivida de los monocitos en sangre es de un día, mientras que la vida de los macrófagos tisulares puede llegar a varios meses o años.¹⁶

El monocito es una célula de vigilancia, que circula por el torrente sanguíneo, la cual tiene la facultad de pasar a tejidos que han sido infectados por

microorganismos o agentes extraños. Una vez activados en los tejidos, se conocen como macrófagos; estas células hacen varios oficios (fig.20):

1. Activación linfocítica, ya que hacen parte de las CPA profesionales, que activan tanto linfocitos T como B. Además, favorecen la secreción de interleuquina-1 en linfocitos.
2. Modulan la respuesta inmune.
3. Estimulan la inflamación y liberación de citoquinas luego de la fagocitosis.
4. Participan en la reorganización tisular, favoreciendo la acción de factores cicatrizantes como son las elastasas y colagenasas.
5. Presentan actividad antimicrobiana, a través de la presencia de radicales libres dependientes de oxígeno e hidrolasas independientes de oxígeno. Intervienen en la inmunidad contra tumores mediante la producción de factores citotóxicos.¹⁸

Células dendríticas: Células presentadoras de antígenos del sistema inmunitario adaptativo de estirpe mieloide o linfoide. Las células dendríticas inmaduras, o precursores de células dendríticas, son componentes esenciales del sistema inmunitario innato, ya que responden a las infecciones produciendo grandes cantidades de citocinas. Las células dendríticas son inductores fundamentales de la respuesta inmunitaria innata mediante la producción de citocinas y de la respuesta inmunitaria adaptativa mediante la presentación de antígenos a los linfocitos T.¹⁸ Fig. 21.

Células asesinas naturales (NK): Las NK tienen un gran potencial inmunomodulador en la respuesta mediada por células, ellas poseen acción citotóxica, participan en la defensa antimicrobiana y en la «vigilancia inmunológica» contra el crecimiento tumoral, ayudando a mantener la homeostasis.¹⁸

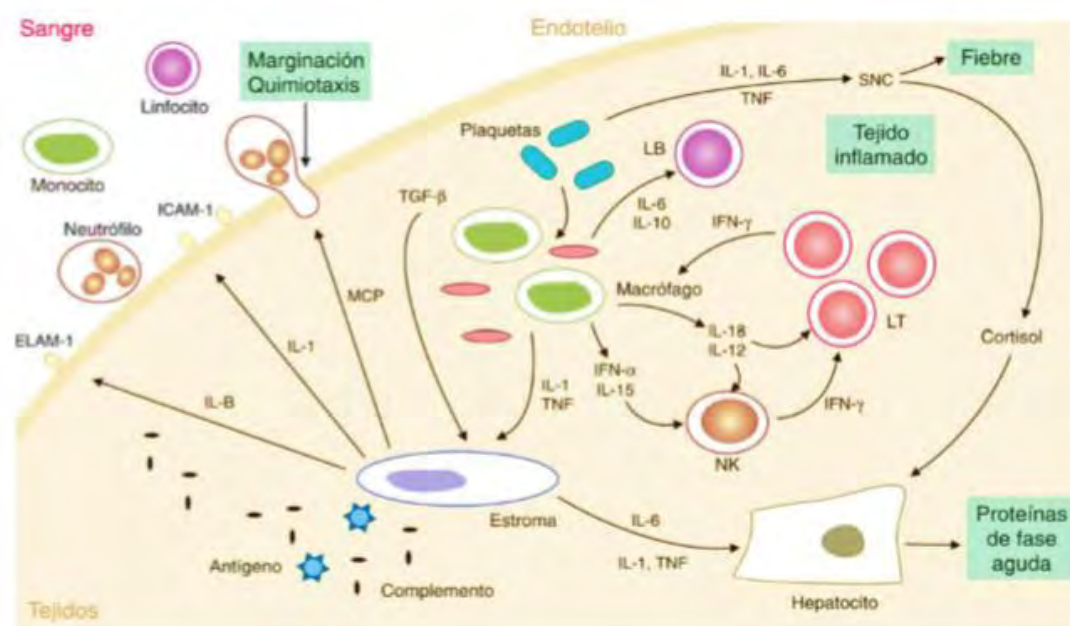


Fig.20. Mecanismos efectores de la inmunidad innata. ¹⁸

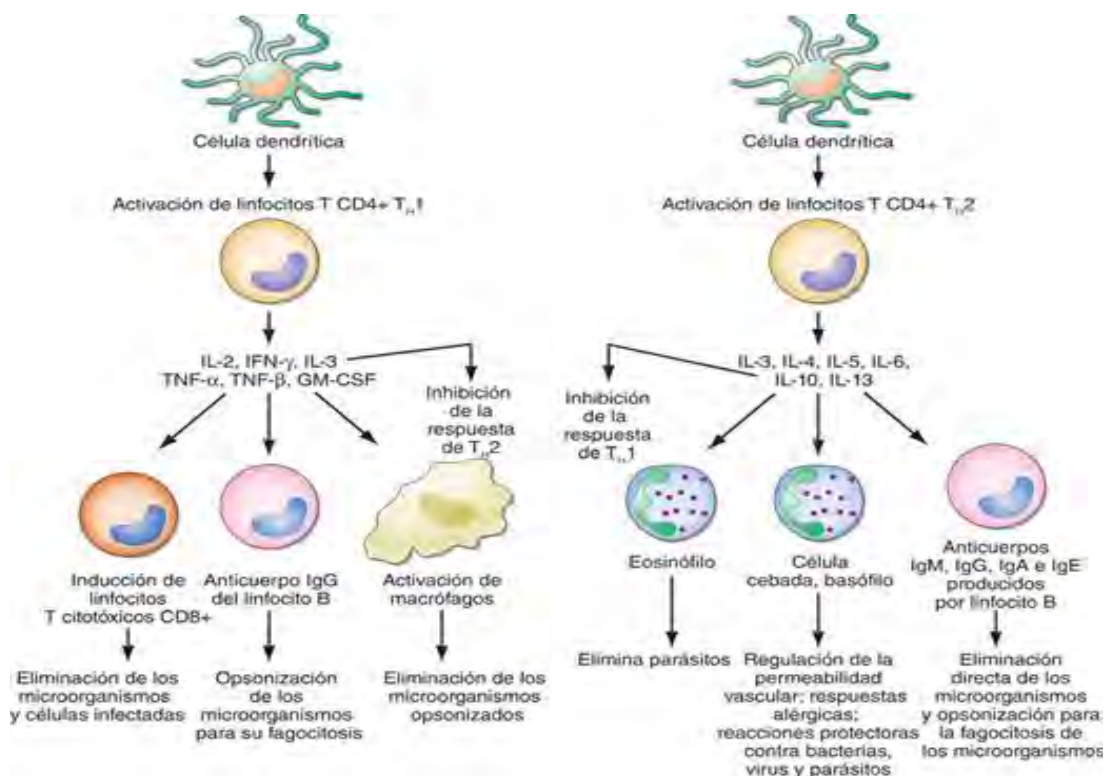


Fig.21. Reacciones en cadena por activación de células dendríticas. ¹⁶

Las NK emplean una estrategia que se llama «reconocimiento negativo», es decir, mientras que un linfocito T ó B se activa cuando reconoce la presencia del antígeno en las moléculas del MHC, las NK se activan cuando no pueden reconocer este antígeno presentado de la misma manera (vía MHC) sobre la superficie de la célula con la que entra en contacto (fig. 21.1).¹⁸

Los receptores de las células NK son receptores inhibidores, puesto que mantienen suprimida la actividad lítica de la célula siempre y cuando estén detectando la presencia de antígenos del MHC.

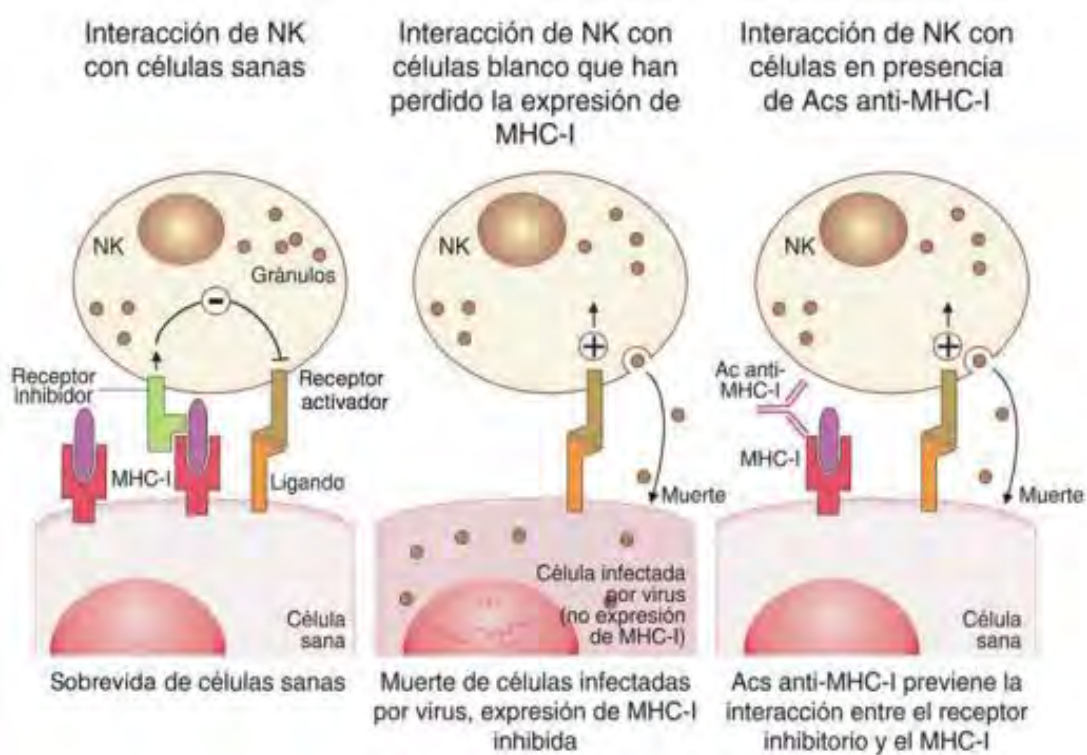


Fig.21.1. Características funcionales de las células NK. Mecanismos de reconocimiento y respuesta inmune innata celular. La función de las NK puede ser inducida una vez se inactiva la expresión de las moléculas MHC.

Las NK actúan sobre células infectadas, principalmente por virus, o células en transformación maligna, en las que está abolida, disminuida o alterada la expresión de moléculas MHC.¹⁸

3.3. FAGOCITOSIS.

Uno de los procesos más importantes de la inmunidad innata es la fagocitosis de microorganismos. En este proceso se ve primero una atracción de leucocitos hacia las zonas de infección, allí los macrófagos se encargan de ingerir los microorganismos a través de vesículas llamadas fagosomas, donde después se destruye el microorganismo (fig.22). La fagocitosis es un proceso dependiente del citoesqueleto de la célula fagocítica y de los receptores de superficie que reconocen y unen el microorganismo.¹⁸

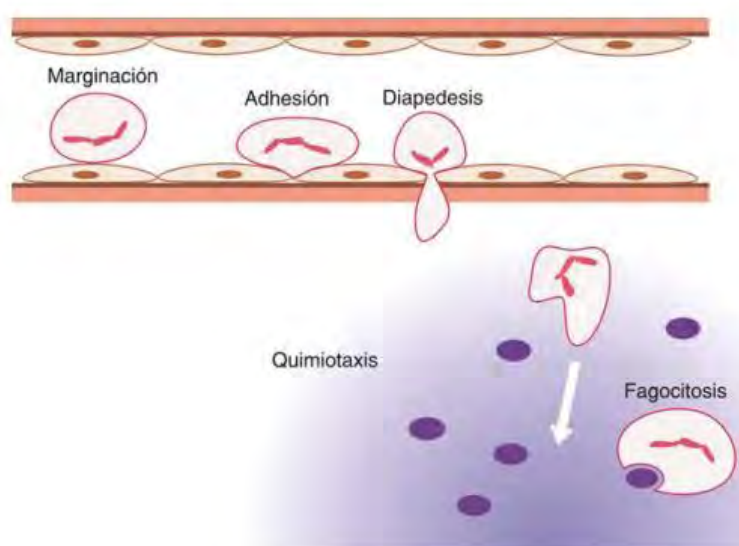


FIGURA 3.

Pasos para la fagocitosis.

La fagocitosis involucra varias fases como es la marginación: disminución del tráfico leucocitario y acercamiento al endotelio; la adhesión, dependiente de adhesinas que facilitan la adherencia de los leucocitos al endotelio, seguida de la diapedesis o extravasación, que involucra el paso de los leucocitos a través del endotelio, hasta el tejido infectado, para que por estímulos quimiotácticos llegue hasta el sitio de infección y se inicie el proceso de fagocitosis.

Fig.22. Descripción de los pasos de la fagocitosis.

3.4. INFLAMACIÓN.

Este es un mecanismo de defensa inespecífico, generado como respuesta del organismo frente a la agresión (física, química o infecciosa), en donde se da un desplazamiento de leucocitos y moléculas plasmáticas hacia regiones de infección o daño tisular. Sus principales efectos son el aumento del flujo sanguíneo hacia la región afectada, el incremento de la permeabilidad vascular frente a las moléculas séricas de gran tamaño y la migración de

leucocitos a través del endotelio vascular local en dirección a la zona inflamada. Estos mecanismos están sujetos a dos mecanismos reguladores: aumento del aporte sanguíneo local y de la permeabilidad capilar.¹⁸

3.5. SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO.

El sistema inmunitario adaptativo se caracteriza por respuestas específicas para cada antígeno o microorganismos patógenos extraños. Una característica importante de esta inmunidad es que después del contacto inicial con el antígeno (sensibilización inmunitaria) el siguiente contacto con el mismo antígeno origina una respuesta inmunitaria más rápida e intensa (memoria inmunitaria). El sistema inmunitario adaptativo consta de dos ramas, la inmunidad celular y la inmunidad humoral. Los efectores principales de la inmunidad celular son los linfocitos T, mientras que los de la inmunidad humoral son los linfocitos B. Los linfocitos T y los linfocitos B proceden de una célula madre común.¹⁶ Tabla 3.

TABLA 1. Características de la respuesta inmune adquirida vs. la innata.

Característica	Inmunidad innata	Inmunidad adquirida
Especificidad	Para estructuras compartidas entre grupos de microorganismos	Para antígenos, microorganismos y antígenos no microbianos
Diversidad	Limitada, generada por la línea germinal	Muy amplia, los receptores son generados por recombinación somática de segmentos génicos
Memoria	Ninguna	Si
Reactividad a lo propio	No	No
Componentes	Inmunidad innata	Inmunidad adquirida
Barreras físicas y químicas	Piel, mucosas, epitelio, químicos antimicrobianos	Linfocitos epiteliales, secreción de anticuerpos
Proteínas sanguíneas	Complemento	Anticuerpos
Células	Fagocitos, células NK	Linfocitos

Tabla.3. Comparación de las características de la respuesta innata vs. la adquirida.¹⁷

La inmunidad adquirida, adaptativa o también llamada específica, es capaz de reconocer y eliminar específicamente microorganismos o moléculas extrañas (antígenos externos). Contrario a la inmunidad innata, la respuesta inmune adaptativa responde de forma selectiva bajo varias características tales como la especificidad del antígeno, la diversidad y la capacidad de generar memoria inmunológica.¹⁸

3.5.1. CLASES DE RESPUESTA INMUNE ADQUIRIDA.

Básicamente hay dos tipos de respuesta inmune adaptativa, una de ellas es la inmunidad humoral y la otra es la inmunidad mediada por células.

La inmunidad humoral: Está mediada por moléculas solubles vertidas a la sangre y las secreciones mucosas, conocidas como anticuerpos, los cuales son producidos por los linfocitos B activados. Los anticuerpos reconocen antígenos microbianos, los identifican de manera específica, y los neutralizan, contrarrestando así la infectividad de los microorganismos. Igualmente, los anticuerpos tienen la función de marcar la superficie celular de los microorganismos para que luego sean eliminados por diferentes mecanismos efectores que posee el sistema inmune.

La inmunidad mediada por células: También llamada inmunidad celular, está dada por los linfocitos T y los linfocitos B. Los microorganismos y moléculas intracelulares tales como virus, algunas bacterias y restos celulares pueden proliferar y mantenerse al interior de las células, especialmente dentro de macrófagos y fagocitos en general, quedando inaccesibles a la acción de los anticuerpos circulantes y es sobre este tipo de antígenos, que la inmunidad celular ejerce su función, la cual promueve la destrucción de las células infectadas con microorganismos, para eliminar los reservorios de la infección.¹⁶ Fig. 23.

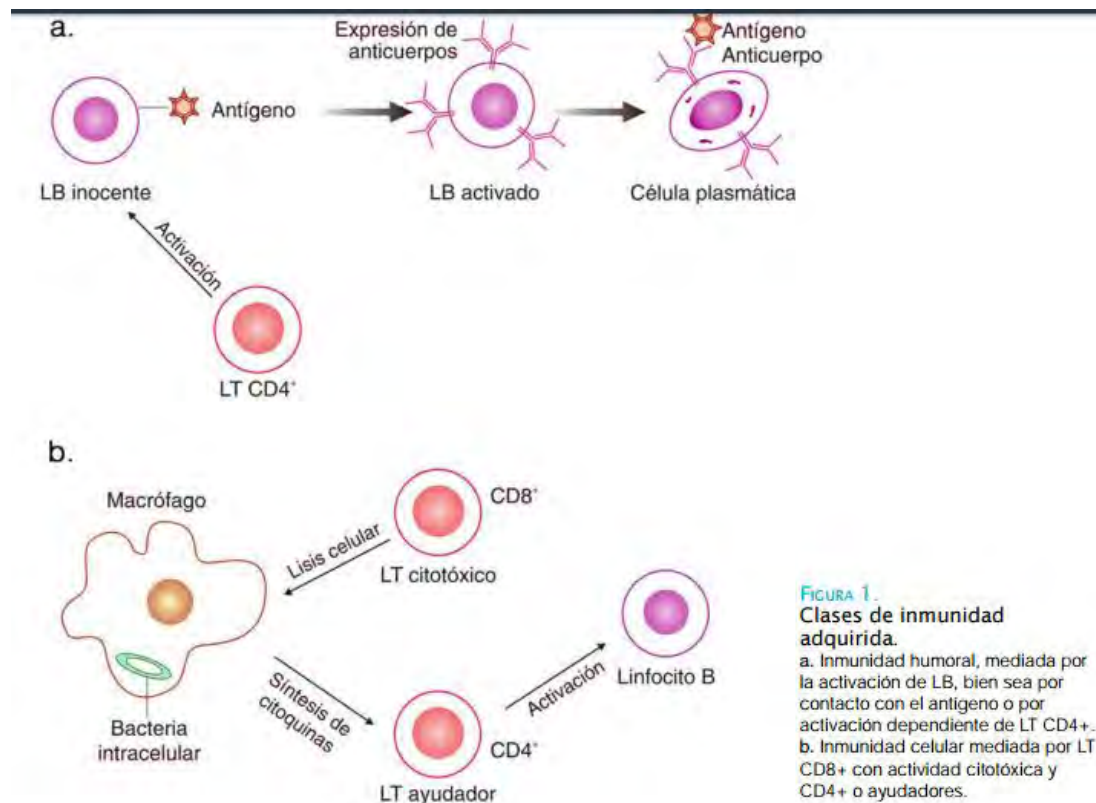


FIGURA 1.
Clases de inmunidad adquirida.
a. Inmunidad humoral, mediada por la activación de LB, bien sea por contacto con el antígeno o por activación dependiente de LT CD4+.
b. Inmunidad celular mediada por LT CD8+ con actividad citotóxica y CD4+ o ayudadores.

Fig.23. Se muestran los dos tipos de inmunidad adquirida.¹⁸

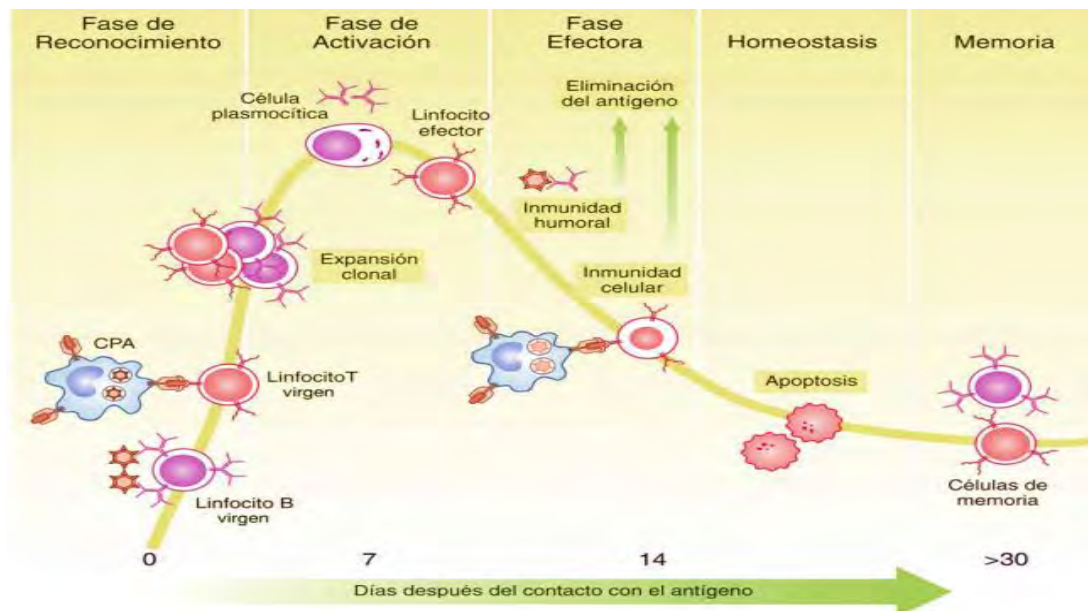


Fig.24. Fases de la respuesta inmune adquirida.

Linfocitos T: Linfocitos derivados del timo que median las respuestas inmunitarias celulares adaptativas, incluidas las funciones celulares efectoras de los linfocitos T colaboradores, reguladores y citotóxicos.

Linfocitos B: Linfocitos derivados de la médula ósea, que expresan inmunoglobulinas de superficie (receptores de antígenos de los linfocitos B) y secretan anticuerpos específicos tras su interacción con el antígeno.¹⁶

3.5.2. FASES DE LA RESPUESTA INMUNE ADQUIRIDA.

La respuesta inmune adquirida se ha dividido en varias fases, como son el reconocimiento antigénico que corresponde a la fase inicial de la inmunidad y se desarrolla de manera específica para cada antígeno. Este reconocimiento genera la activación de los linfocitos que entraron en contacto con dicho antígeno, para culminar con el desarrollo de la fase efectora de eliminación del antígeno, que generan los mecanismos fisiológicos de la respuesta. Después de que se elimina el antígeno, la respuesta inmune es menguada y busca recuperar la homeostasis, asegurándose finalmente de conservar la memoria inmunológica (fig.24).¹⁸

3.5.3. ETAPAS DE DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS T Y B.

Se muestran de manera esquemática los elementos del receptor antigénico de los linfocitos T y B en desarrollo. La clasificación en diversas etapas del desarrollo del linfocito B se define principalmente por el rearreglo de los genes para la cadena pesada (H) y ligera (L) de la inmunoglobulina (Ig) y por la ausencia o presencia de marcadores de superficie específicos. La clasificación de las etapas de desarrollo del linfocito T se define principalmente por la expresión de proteína marcadora en la superficie celular (sCD3, expresión de CD3 de superficie; cCD3, expresión de CD3 citoplásmica; TCR, receptor de linfocitos T).¹⁸ Fig. 25.

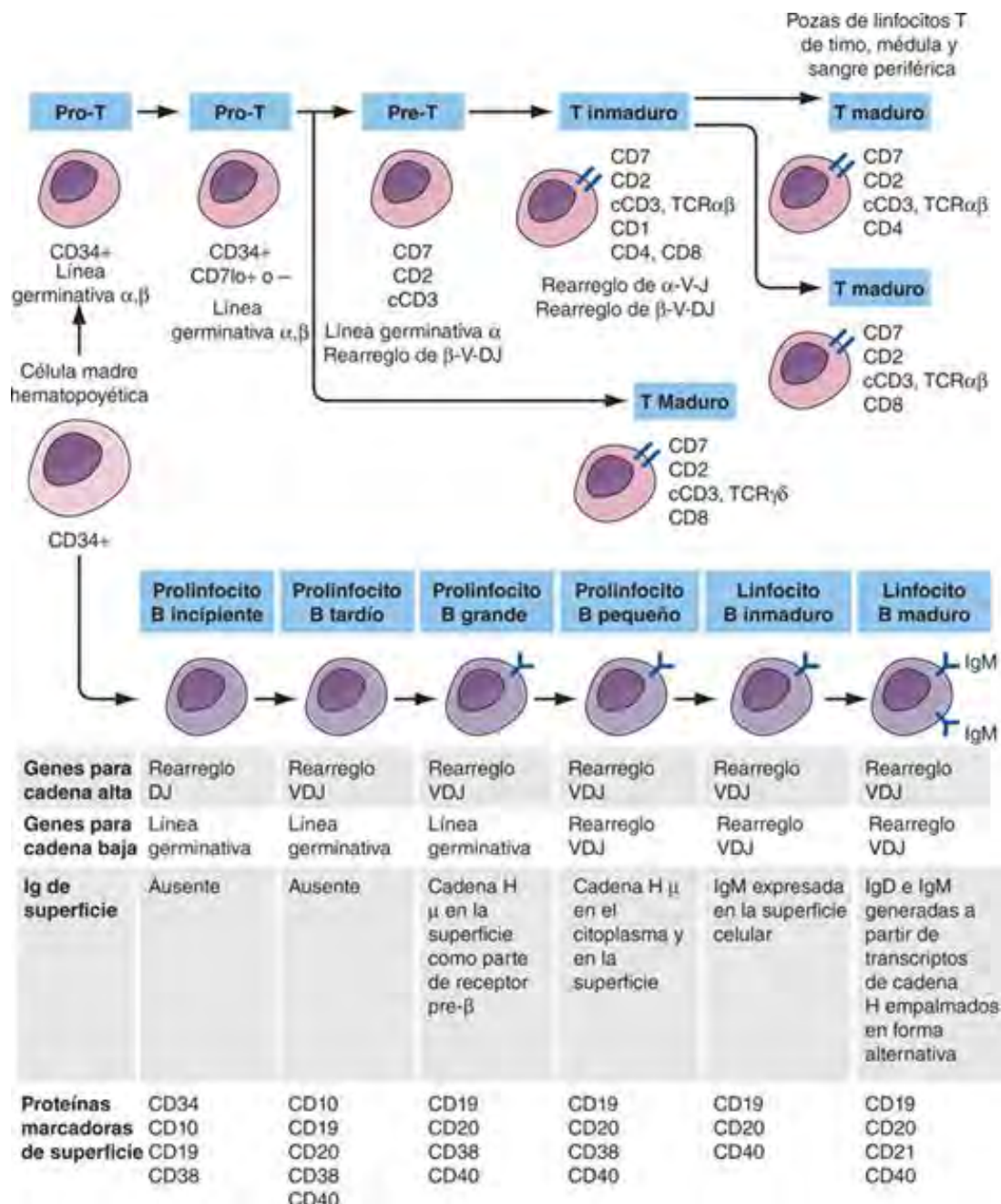


Fig. 25. Linfocitos T y B en desarrollo.¹⁶

3.6. TOLERANCIA INMUNITARIA Y AUTOINMUNIDAD.

La inmunidad adquirida es uno de los principales procesos en los cuales se puede desencadenar autoinmunidad. Actualmente el reconocimiento de moléculas propias puede ser concebido como un fenómeno fisiológico,

distinguible de la enfermedad autoinmune. La inmunidad adquirida parece ser la mayor implicada en el proceso autoinmune, principalmente en la activación de LT autorreactivos y la inducción de citoquinas proinflamatorias y moléculas coestimuladoras, no obstante la enfermedad autoinmune continúa teniendo un origen desconocido que involucra múltiples fases de la respuesta inmune, en las cuales se genera un claro desbalance entre la estimulación y la atenuación de la respuesta.¹⁸

La tolerancia inmunitaria se define como la falta de activación de la autorreacción patógena. Las enfermedades autoinmunitarias son síndromes causados por la activación de linfocitos T, B o ambos, sin que haya indicios de otras causas como infección o cáncer. Antes se pensaba que la tolerancia inmunitaria y la autoinmunidad se excluían mutuamente, pero ahora se sabe que ambas existen en las personas sanas y, cuando son anormales, representan extremos de lo normal.

Por ejemplo, ahora se sabe que es necesario que existan linfocitos T y B poco reactivos con los autoantígenos de la periferia para su supervivencia. De igual forma, se necesita una autorreacción reducida y un reconocimiento mínimo de los timocitos contra los autoantígenos en el timo para que:

- 1) Los linfocitos T normales sean seleccionados en forma positiva para sobrevivir y abandonen al timo para responder a los microorganismos extraños en la periferia.¹⁶ Fig. 26.
- 2) Los linfocitos T muy reactivos a los autoantígenos sean seleccionados en forma negativa y se destruyan para evitar su presencia en la periferia.¹⁶ Fig. 27.

Sin embargo, no todos los autoantígenos se expresan en el timo para eliminar a los linfocitos T muy autorreactivos y existen también mecanismos para inducir la tolerancia periférica de los linfocitos T.

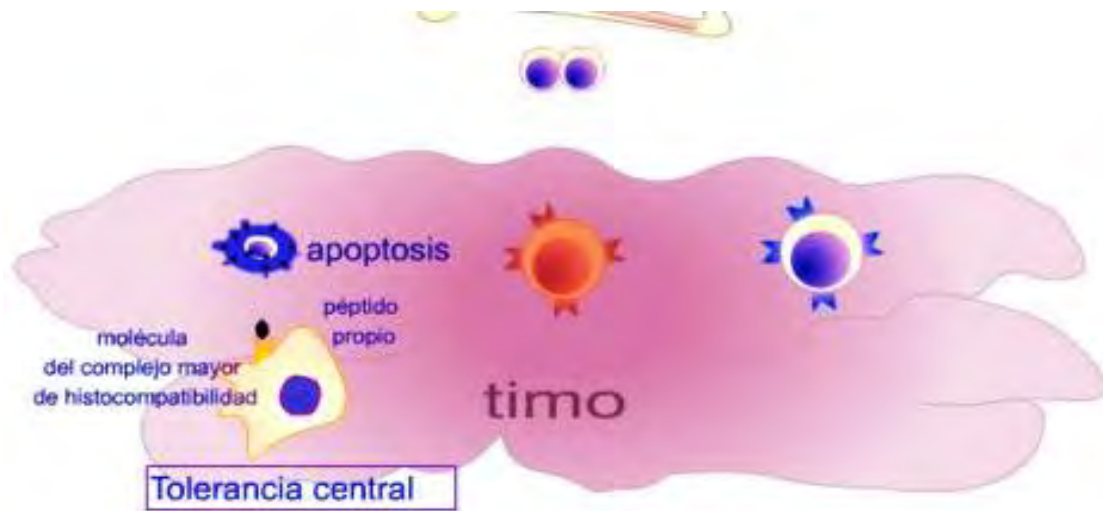


Fig. 26. Tolerancia inmunológica central.²⁰

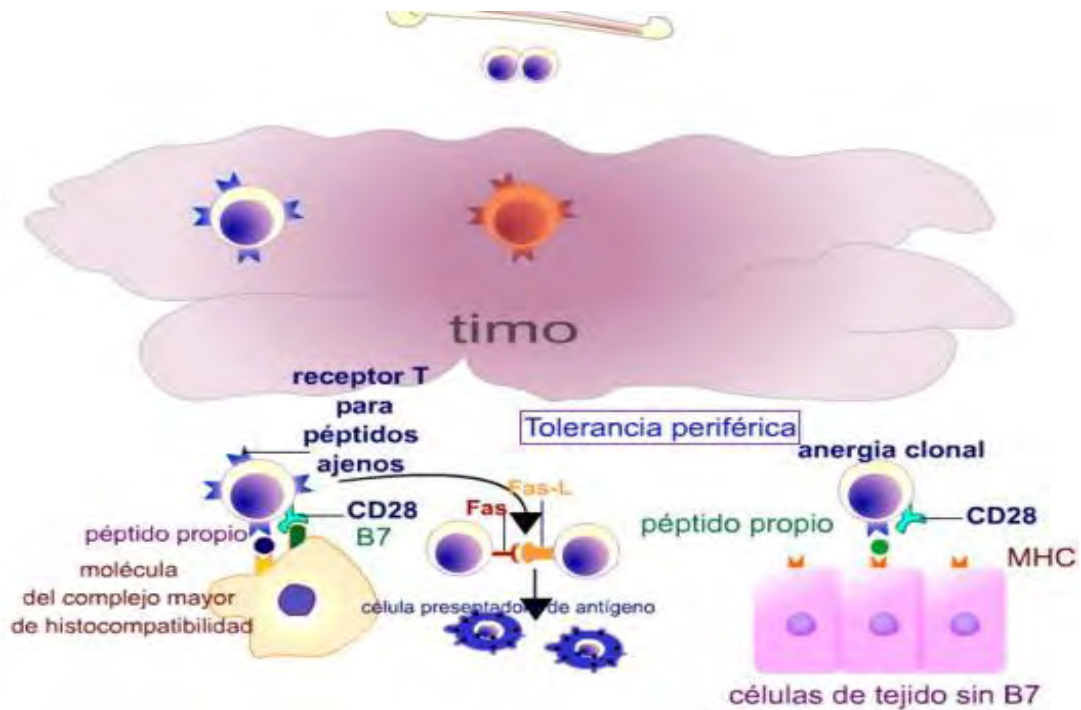


Fig.27. Tolerancia inmunológica periférica.²⁰

A diferencia de la presentación de los antígenos microbianos por medio de células dendríticas maduras, la presentación de los autoantígenos por medio de células dendríticas inmaduras no activa ni madura a las células dendríticas para que expresen moléculas con gran actividad coestimuladora, como B7-1 (CD80) o B7-2 (CD86).¹⁶

Cuando las células dendríticas que expresan autoantígenos en el contexto de moléculas de HLA estimulan a los linfocitos T periféricos, lo hacen de tal manera que permanecen vivas pero anérgicas, es decir, sin producir respuesta, hasta que tienen contacto con una célula dendrítica con múltiples moléculas coestimuladoras que expresan antígenos microbianos. En este último contexto, los linfocitos T normales se activan para responder al microorganismo. Si los linfocitos B tienen BCR muy reactivos, lo normal es que se eliminen en la médula ósea o que se edite el receptor para que se exprese un receptor menos reactivo.

Aunque muchas de las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la producción de autoanticuerpos anormales o patógenos, la mayor parte es causada por una reacción excesiva y combinada de linfocitos T y B.¹⁶

3.7. REGULACIÓN CELULAR Y MOLECULAR DE LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA.

El proceso de la apoptosis (muerte celular programada) cumple una función crítica en la regulación de las respuestas inmunitarias normales al antígeno.

La familia más grande conocida de “receptores de la muerte” es la familia del receptor para el factor de necrosis tumoral (TNF-R) [TNF-R1, TNF-R2, Fas (CD95), receptor de la muerte 3 (DR3), receptor de la muerte 4 (DR4; receptor 1 para el ligando incluido el TNF relacionado con apoptosis (TRAIL-

R1) y el receptor de la muerte 5 (DR5, TRAIL-R2); todos sus ligandos son integrantes de la familia del TNF- α .

La unión de los ligandos con estos receptores de muerte origina una secuencia de señales que incluye la activación de la familia de moléculas de la caspasa, lo que induce la fragmentación del DNA y la muerte celular. Las otras dos vías de muerte celular programada comprenden a p53 nuclear en la eliminación de las células con un DNA anormal y citocromo c mitocondrial para inducir la muerte celular en las células dañadas (fig.28).¹⁶

Se han descrito varias enfermedades del ser humano que resultan o se acompañan de genes de apoptosis mutados. Comprenden mutaciones en los genes de Fas y ligando Fas en los síndromes autoinmunitarios y linfoproliferativos y varias asociaciones de mutaciones genéticas en la vía apoptótica con síndromes malignos.

3.8. REACCIONES CLÁSICAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA.

Las reacciones inflamatorias emprendidas por los leucocitos mononucleares y no sólo por los anticuerpos se han denominado reacciones de hipersensibilidad retardada. El término retardada se ha utilizado para distinguir la respuesta celular secundaria que aparece 48 a 72 h después de la exposición al antígeno de la respuesta de hipersensibilidad inmediata que se observa por lo general en las 12 h siguientes a la inducción con el antígeno y que se inicia por la liberación de mediadores de los basófilos o los anticuerpos preformados.¹⁶

Los acontecimientos celulares que dan lugar a la clásica respuesta de hipersensibilidad retardada se centran alrededor de los linfocitos T

(predominantemente colaboradores del tipo T_H1 que secretan IFN- γ , IL-2 y TNF- α) y los macrófagos.

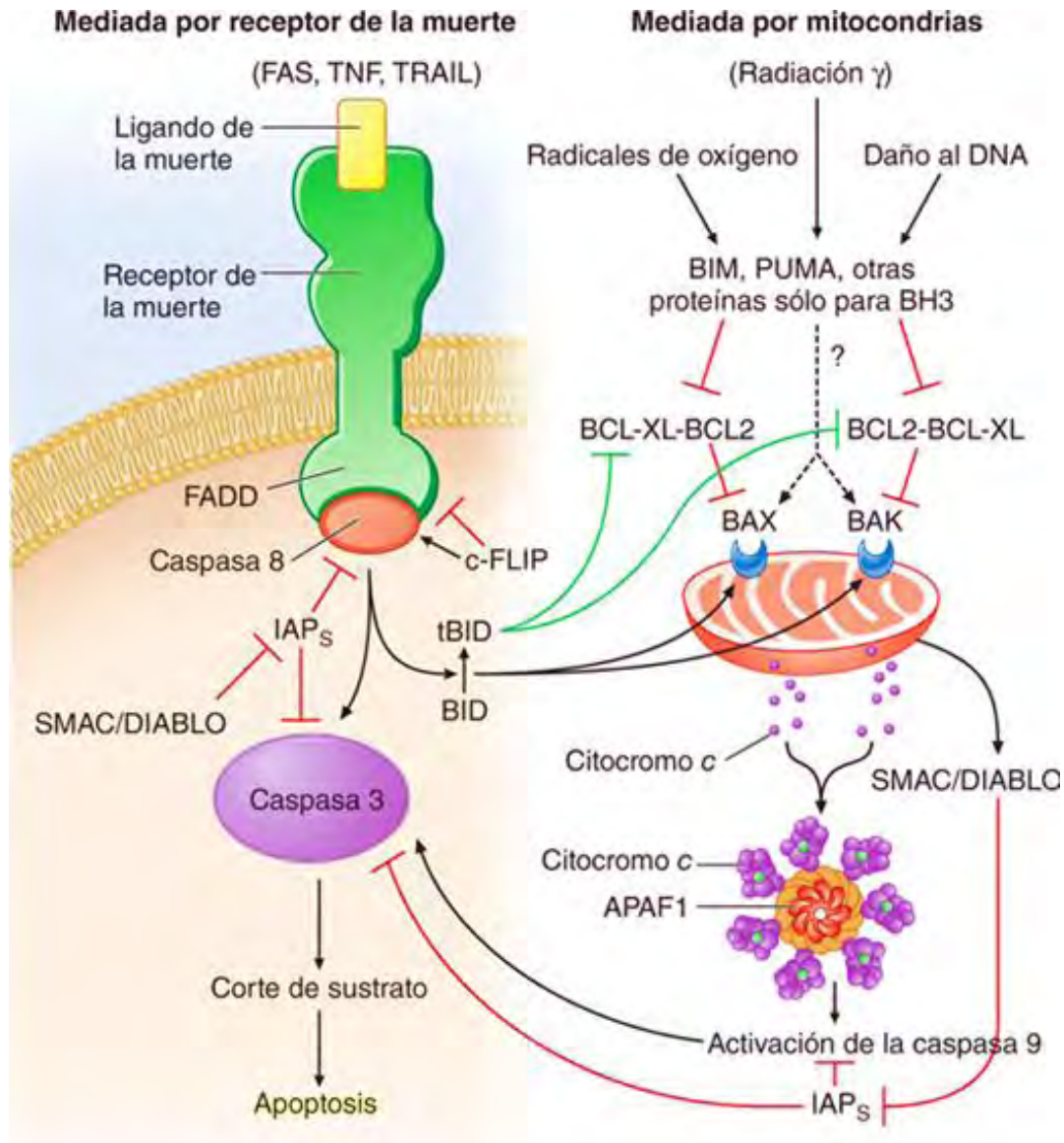


Fig.28. Representación esquemática de muerte celular programada.

En primer lugar, las respuestas inmunitarias e inflamatorias locales en el lugar del antígeno extraño aumentan la expresión de las moléculas de adherencia en las células endoteliales, promoviendo la acumulación de linfocitos en el tejido.

El antígeno es procesado por las células dendríticas o por los monocitos-macrófagos y presentado a una pequeña cantidad de linfocitos T CD4+ que expresan un TCR específico del antígeno. La IL-12 producida por la APC induce la producción de IFN- γ por los linfocitos T (respuesta de T_H1). Los macrófagos a menudo sufren una transformación celular epitelioides y se fusionan para formar células gigantes multinucleadas por reacción a IFN- γ . Este tipo de infiltrado mononuclear se denomina inflamación granulomatosa. Fig. 29.

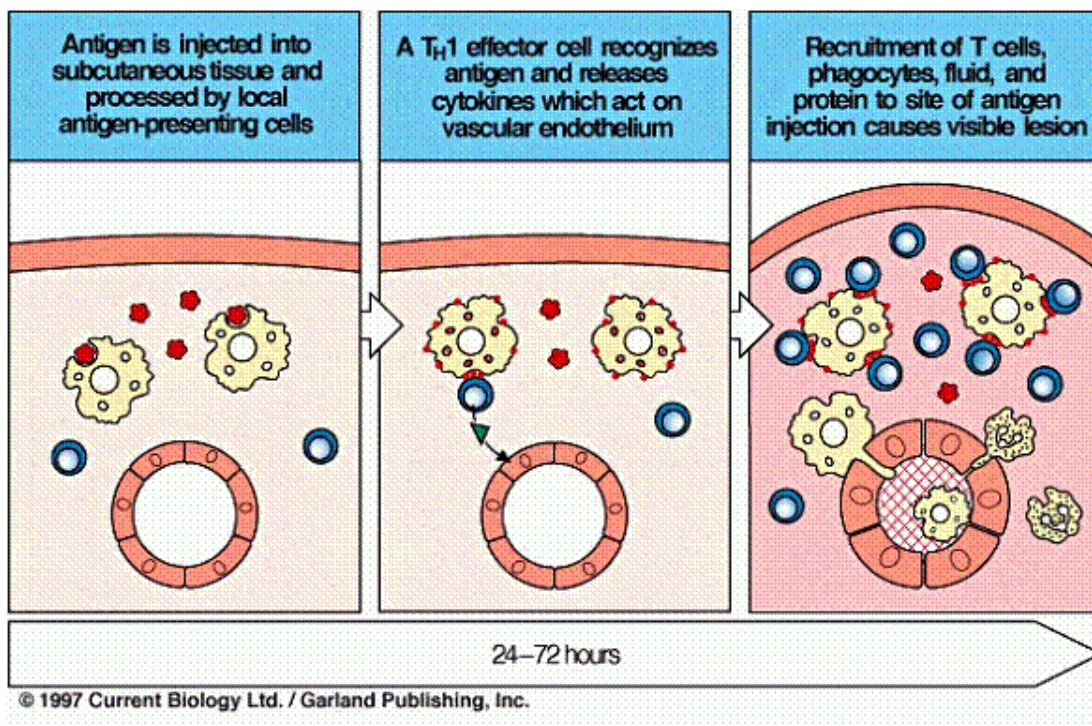


Fig.29. Reacción de hipersensibilidad tipo IV. En la que el antígeno es detectado y 24/72 horas después se hace presente la lesión tisular.²¹

La hipersensibilidad de tipo retardado participa en la lesión hística de las enfermedades autoinmunitarias, como **artritis reumatoide**.¹⁶

4. ARTRITIS REUMATOIDE.

Entre las entidades autoinmunes, la artritis reumatoide es una enfermedad crónica y degenerativa que se caracteriza por provocar inflamación en la membrana sinovial (membrana que alimenta, protege y cubre los cartílagos articulares).²²

Puede afectar a muchos tejidos y órganos, aunque afecta principalmente a las articulaciones con una **sinovitis inflamatoria y proliferativa no supurativa**. La inflamación de esta membrana es la responsable del dolor, del aumento de volumen y de la sensación de rigidez que los pacientes pueden sentir por las mañanas.²² Fig.30. A menudo progresa a destrucción del cartílago articular y anquilosis articular, así mismo, la persistencia de la inflamación de la membrana sinovial provoca que el hueso se dañe y aparezcan pequeñas erosiones.

La enfermedad afecta con mayor agresividad y predisposición a unas articulaciones que otras; así, las más afectadas son las falanges de las manos y de los pies, las muñecas, los codos, los hombros, los tobillos, las rodillas y las caderas; además afecta principalmente a las mujeres.^{22,23}



Fig.30. Comparación de una articulación sana vs. articulación con artritis reumatoide.²⁴

4.1. MORFOLOGÍA.

Articulaciones. La artritis reumatoide causa un amplio abanico de alteraciones morfológicas. Las más pronunciadas afectan a las articulaciones. Al principio, la sinovial está edematosa, engrosada e hiperplásica, con transformación de su contorno liso en otro cubierto por pliegues delicados y bulbosos. Los hallazgos histológicos característicos son:

1) Infiltración del estroma sinovial por un infiltrado inflamatorio perivascular formado por agregados linfoides (principalmente linfocitos T colaboradores CD4+), células B, células plasmáticas, células dendríticas y macrófagos.²³

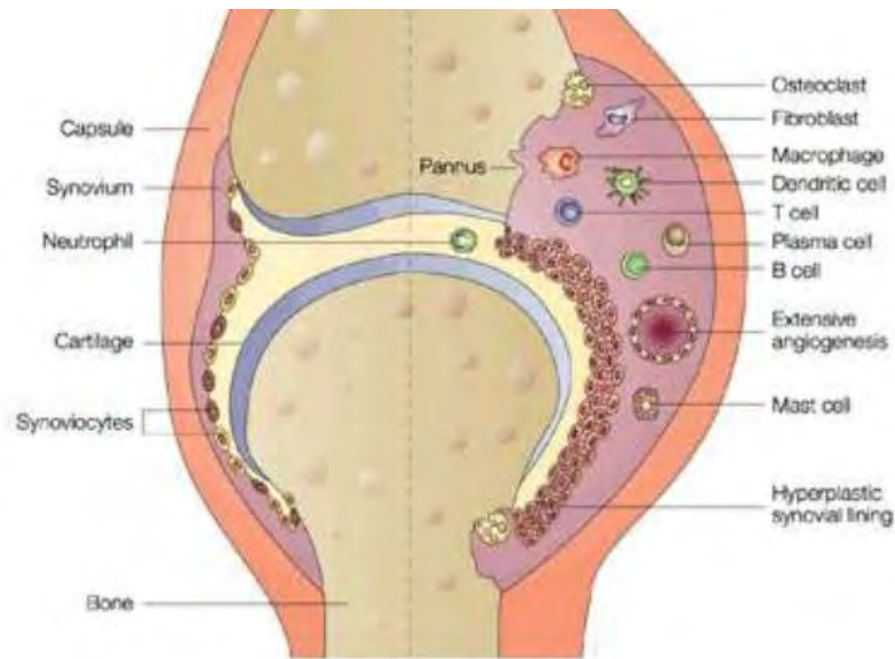


Fig.31. Inflamación sinovial. Formación de *pannus*.²⁵

2) Aumento de la vascularización por vasodilatación y angiogénesis, con depósitos de hemosiderina superficiales.

3) Agregados de fibrina en fase de organización cubriendo partes de la sinovial y flotando en el espacio articular como cuerpos de arroz.²³

4) Acumulación de neutrófilos en el líquido y a lo largo de la superficie de la sinovial, pero por lo general no se encuentran en la profundidad del estroma.

5) Actividad osteoclástica en el hueso subyacente, que permite a la sinovial penetrar en el hueso y causar erosiones yuxtaarticulares, quistes subcondrales y osteoporosis.

6) Formación de paño (*pannus*). El paño es una masa de membrana sinovial y estroma sinovial formada por células inflamatorias, tejido de granulación y fibroblastos sinoviales, que crece sobre el cartílago articular y lo erosiona. Con el tiempo, después de destruir el cartílago, el paño se extiende entre los huesos enfrentados y produce anquilosis fibrosa (fig.32), que finalmente se osifica y produce una anquilosis ósea. La artritis se acompaña de inflamación en los tendones, ligamentos y, en ocasiones, en los músculos estriados adyacentes.²³ Fig. 31.

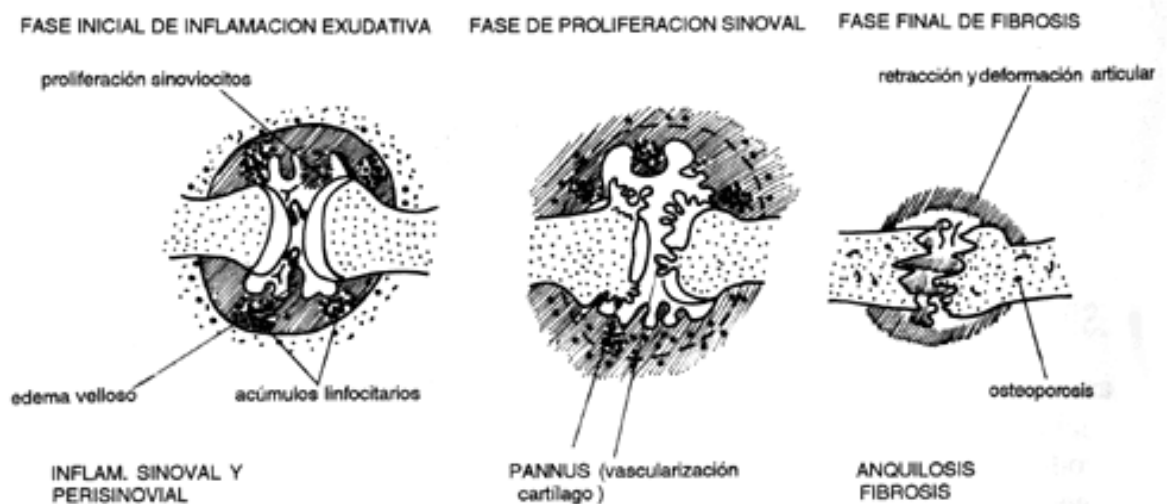


Fig.32. Fases de la artritis reumatoide.²⁶

Piel: Los nódulos reumatoides son la lesión cutánea más frecuente. Están presentes en el 25% de las personas con esta enfermedad, habitualmente en aquellas con una enfermedad grave, y surgen en regiones de la piel sometidas a presión, como la región cubital del antebrazo, codo, talón,

occipucio y región lumbosacra. Con menos frecuencia asientan en pulmón, bazo, pericardio, miocardio, válvulas cardíacas, aorta y otras vísceras. Los nódulos reumatoides son firmes, indoloros a la palpación y redondos a ovales, y asientan en el tejido subcutáneo de la piel. A nivel microscópico tienen una zona central de necrosis fibrinoide rodeada de un halo prominente de histiocitos epitelioides (macrófagos activados) y numerosos linfocitos y células plasmáticas.²³ Fig. 33 y 34.



Fig.33. Nódulos reumatoides en el área de los codos.²⁷



Fig.34. Nódulo reumatoide en el área del talón.²⁷

Vasos sanguíneos: Las personas afectadas con enfermedad erosiva avanzada, nódulos reumatoides y títulos altos de factor reumatoide tienen riesgo de sufrir síndromes de vasculitis. La vasculitis reumatoide es una complicación potencialmente grave de la artritis reumatoide, sobre todo si afecta a órganos vitales. La afectación de las arterias de calibre medio a bajo es similar a la de la panarteritis nudosa, excepto porque la artritis reumatoide no afecta a los riñones. Con frecuencia, segmentos de arterias pequeñas, como los vasos de los nervios y las arterias digitales, están obstruidos por una endarteritis obliterante que provoca neuropatía periférica, úlceras y gangrena. La venulitisleucocitoclástica produce púrpura, úlceras cutáneas e infarto del lecho ungueal.²³

4.2. ETIOPATOGENIA.

Aunque desconocemos mucho sobre su patogenia, en la actualidad se cree que la artritis reumatoide está desencadenada por la exposición a un antígeno artritógeno de una persona con predisposición genética que produce una alteración de la autotolerancia inmunológica y una reacción inflamatoria crónica. De este modo comienza una artritis aguda, pero el proceso que en última instancia destruye la articulación es una reacción autoinmunitaria continua con activación de linfocitos T colaboradores CD4⁺ y liberación local de mediadores y citocinas inflamatorias.²³

Según estudios, demuestran que algunas personas tienen esta tendencia hereditaria a desarrollar artritis reumatoide, tendencia asociada a la presencia de ciertos marcadores genéticos en la superficie de las células.²²

Esto se apoya en la marcada frecuencia del padecimiento entre cosanguíneos de primer grado y la concordancia de gemelos homocigotos. También se relaciona con los HLA-DR4 O HLA-DR1, o el MHC tipo II, por la concordancia de un segmento de dichas moléculas en el sitio de unión al antígeno con el *factor reumatoide* (factor desencadenante de la artritis

reumatoide), identificado en el plasma del 90% de los pacientes, el cual generalmente es una IgM que reacciona con una IgG propia.²²

- **Predisposición genética:** No hay duda de que la predisposición genética es un elemento principal de la patogenia de la artritis reumatoide. Alelos HLADRB1 específicos están asociados a artritis reumatoide, y estos alelos comparten una secuencia de aminoácidos en la tercera región hipervariable de la cadena b que se denomina epítipo compartido. El epítipo compartido está en la hendidura de unión al antígeno de la molécula DR. Esta posición es probablemente la zona de unión específica del artritógeno(s) que inicia la sinovitis inflamatoria.

Otro gen asociado a la artritis reumatoide es PTPN22, que codifica una proteína tirosina fosfatasa participante en la activación y control de células inflamatorias, como linfocitos T.²³

- **Artritógeno ambiental:** Desconocemos cuál es este iniciador de la enfermedad. Se han estudiado el virus de Epstein-Barr, retrovirus, parvovirus, micobacterias, Borrelia, Proteus mirabilis y Mycoplasma, pero ninguno ha resultado implicado.²³
- **Autoinmunidad:** Una vez iniciada la sinovitis inflamatoria, aparece una reacción autoinmunitaria, en la que los linfocitos T desempeñan un papel esencial, responsable de la naturaleza destructiva crónica de la artritis reumatoide. No se ha identificado con certeza el antígeno que induce esta reacción, aunque en modelos animales se ha implicado al colágeno tipo II y a los glucosaminoglucanos, aunque es posible que no sean relevantes en la enfermedad humana.

No obstante, los linfocitos T de memoria y efectores CD4+ aparecen pronto en el interior de las articulaciones afectadas. Los linfocitos TH17 son importantes en la reacción inflamatoria, porque atraen neutrófilos y monocitos. Los linfocitos TH1 productores de interferón g

pueden contribuir también a la reacción inflamatoria. Alrededor del 90% de las personas con artritis reumatoide tienen autoanticuerpos contra la porción Fc de la IgG autóloga (factor reumatoide). Estos son principalmente anticuerpos IgM, aunque pueden ser de otro tipo y se autoasocian (RA-IgG) para formar inmunocomplejos en el suero, líquido sinovial y membrana sinovial. Aunque no se consideran un factor causal de la enfermedad, los inmunocomplejos circulantes son marcadores de la actividad de la enfermedad.

Sin embargo, el factor reumatoide no está presente en algunas personas con la enfermedad (seronegativa) y, en ocasiones, aparece en otras enfermedades e incluso en personas sanas. Desde hace poco sabemos que los anticuerpos contra los péptidos citrulinados (anticuerpos antipéptidocitrulinado cíclico o PCC) están presentes en muchas personas con artritis reumatoide y en muy pocas con otras enfermedades inflamatorias o sanas. Estos anticuerpos son producidos en zonas de inflamación y son relativamente específicos de la artritis reumatoide. Hay evidencia de que una concentración alta de anticuerpos antiPCC combinada con una respuesta de linfocito T a las proteínas citrulinadas contribuye a la cronificación de la enfermedad.²³

Todo lo anterior, inicia la probabilidad de una reacción cruzada con el desencadenamiento de la enfermedad, además, los niveles proteínicos del complemento se encuentran disminuidos. Lo cual sugiere su activación por los complejos inmunitarios.^{22, 23}

4.2.1 MEDIADORES QUE PROVOCAN LA SINOVITIS PROLIFERATIVA.

Las citocinas secretadas por los linfocitos T como interferón γ e IL-17 estimulan los sinoviocitos y los macrófagos que producen moléculas

proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-23, TNF, PGE 2, óxido nítrico, factores de crecimiento estimulantes de colonias de granulocito-macrófago y TGFb. Los mediadores inflamatorios activan las células endoteliales en la membrana sinovial y facilitan la unión y migración de los leucocitos. También producen un aumento de producción de metaloproteinasas del cartílago, que junto con los complejos antígeno-anticuerpo, son importantes en la destrucción del cartílago articular. Además, son potentes estimuladores de la génesis de osteoclastos y de la actividad osteoclástica, al aumentar la producción de RANKL.²³ Fig. 35.

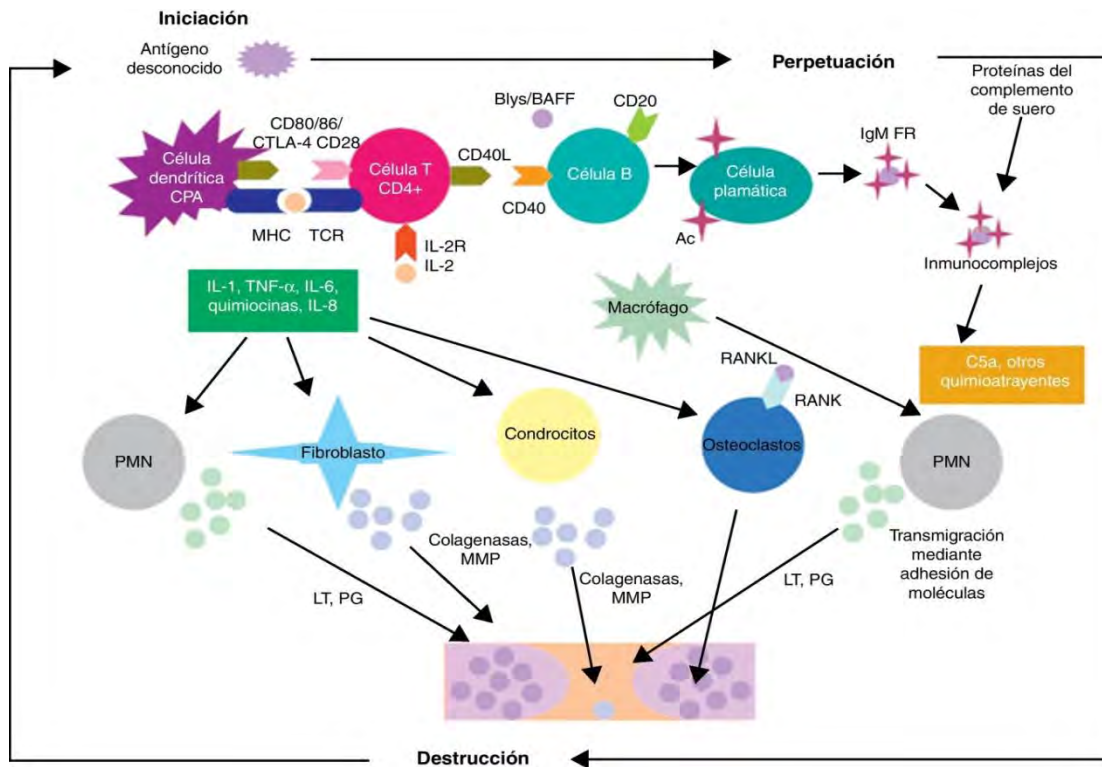


Fig.35. Fisiopatología de la artritis reumatoide.²⁸

RANKL es expresado también por los linfocitos T y por los sinoviocitos activados. Por consiguiente, la sinovial edematosa, hiperplásica y adherente (los sinoviocitos aumentan la producción de molécula de adhesión vascular) con abundantes células inflamatorias se adhiere y crece sobre la superficie

articular formando un paño, y estimula la resorción del hueso adyacente. Al final, el paño produce destrucción del cartílago y erosión del hueso subcondral prolongadas e irreversibles. De todos estos mediadores y citocinas, sólo uno ha sido implicado con firmeza en la patogenia de la artritis reumatoide: el TNF.²³

Por fortuna, la prueba de esta implicación procede de estudios con antagonistas específicos del TNF que mejoran la inflamación y el dolor, y parece que detienen la progresión de la enfermedad.²³

4.3. CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA.

En etapas tempranas sólo se manifiestan cansancio, malestar y dolor musculoesquelético generalizado. Después de varias semanas o meses hay daño articular, por lo general simétrico en articulaciones interproximales de las falanges de manos y pies, y de modo ocasional se pueden observar articulaciones mayores involucradas.²²

Posteriormente la enfermedad se extiende a muñecas, codos y rodillas e incluso a las porciones cervical y torácica de la columna (aunque esto sucede muy infrecuentemente) respetando siempre la región lumbosacra y cadera.²²

Las articulaciones se encuentran en general inflamadas, con aumento en la temperatura, sintomáticas y rígidas. La rigidez es mayor al amanecer debido al periodo nocturno de inactividad con lo cual hay limitación en la movilidad.²³

Sistémicamente se puede presentar fiebre de bajo grado, debilidad y malestar general; en casos extremos la disfunción articular degenera con atrofia de la musculatura adyacente, desviación radial de la muñeca, y con desviación cubital de los dedos de la mano. Fig. 36. Esta última característica clínica se denomina dedos en forma de cuello de cisne.^{22, 23}



Fig.36. Dedos en forma de cuello de cisne.²⁹

El resultado final son articulaciones deformadas sin estabilidad y con un arco de movilidad mínimo o nulo. Pueden aparecer quistes sinoviales grandes, como el quiste de Baker en la región posterior de la rodilla, cuando el aumento de la presión intraarticular empuja hacia fuera la sinovial.²³

Alrededor del 10% de las personas afectadas tienen un comienzo agudo en varios días, con síntomas intensos y afectación poliarticular. El paciente típico sufre afectación articular progresiva durante un período de meses a años, con limitación mínima de la movilidad al principio que poco a poco aumenta de grado.²³

La evolución de la enfermedad puede ser lenta o rápida y fluctúa durante años, aunque la mayor parte del daño aparece en los primeros 4-5 años.²³

Aproximadamente el 20% de las personas afectadas tienen períodos de remisión parcial o completa, aunque los síntomas reaparecen de modo inevitable y afectan a articulaciones respetadas hasta entonces.²³

Los signos radiográficos son derrame articular y osteopenia yuxtaarticular, con erosiones y estrechamiento del espacio articular, con pérdida de cartílago articular.²³ Fig 37 y 38.



Fig. 37. Radiografía de manos afectadas por AR.³⁰

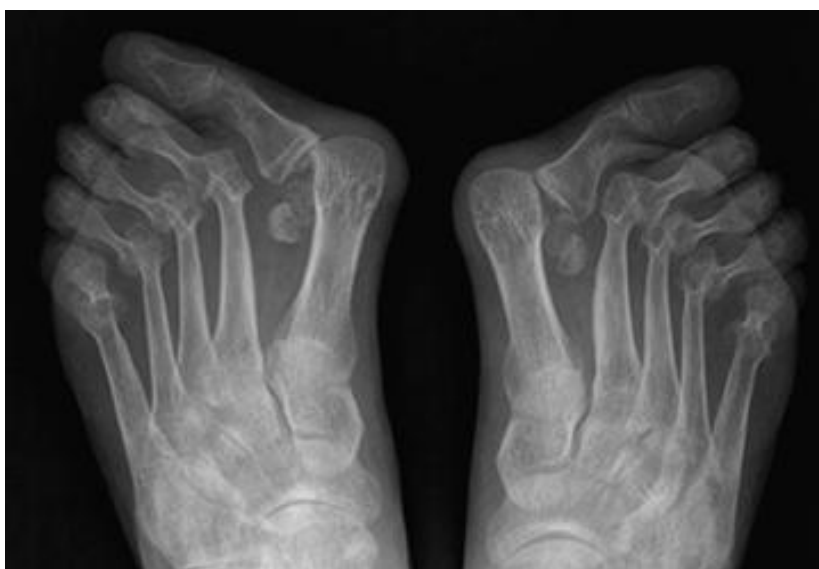


Fig. 38. Radiografía de pies afectados por AR.³¹

Las anomalías radiográficas de la articulación temporomandibular surgen con frecuencia en personas con la entidad patológica, pero rara vez ocasionan síntomas importantes o deficiencias funcionales.^{23, 16}

La presencia de factor reumatoide y de anticuerpos anti-PCC son indicadores de laboratorio, que juntos son sensibles y bastante específicos de artritis reumatoide.

Como hemos visto, el factor reumatoide puede estar ausente y puede aparecer en otros muchos trastornos. El análisis del líquido inflamatorio confirma una artritis inflamatoria con neutrófilos, concentración elevada de proteínas y concentración baja de mucina, pero es inespecífico.²³

4.4. EPIDEMIOLOGÍA.

La artritis reumatoide a escala mundial afecta a 0.5 a 1% de la población de adultos. La incidencia y prevalencia de AR varían con la localización geográfica, en sentido global, y en algunos grupos étnicos dentro de un país.

A semejanza de otras muchas enfermedades autoinmunitarias, la AR afecta principalmente a mujeres que a varones con una proporción de 2 a 3:1.

Ante dicha preponderancia del género femenino, se han planteado teorías que explican la posible participación del estrógeno en la patogenia de la enfermedad. Muchas de las teorías se orientan a la participación de los estrógenos para intensificar la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, algunas investigaciones experimentales han indicado que el estrógeno estimula la producción del TNF- α .¹⁶

4.5. HISTOPATOLOGÍA.

Se observa membrana sinovial edematosa, hiperplásica, congestionada y engrosada con presencia de vellosidades finas y redondeadas. También se observa la existencia de tejido de granulación, en el que predominan

linfocitos T ($CD4^+$), células plasmáticas, macrófagos y fibroblastos con escasos neutrófilos, este tipo de tejido es denominado *pannus reumatoide*. Se observa también incremento de la vascularidad por vasodilatación, angiogénesis con depósitos de hemosiderina y acumulación de neutrófilos en líquido sinovial sin penetrar en el estroma.^{22,23} Fig.39.

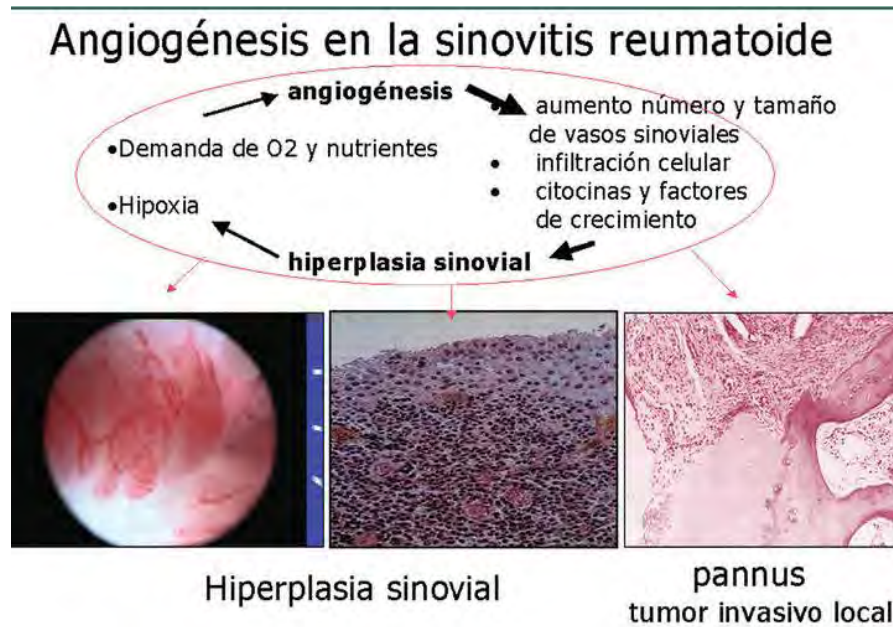


Fig.39. Angiogénesis en la inflamación sinovial. A) Aumento de la vasodilatación. B) Acumulación de neutrófilos en el líquido sinovial. C) Formación de pannus.³²

En etapas avanzadas, el tejido de granulación desgasta el cartílago articular, activa osteoclastos con la penetración del hueso subcondral, ligamentos y tendones perioarticulares con su subsiguiente destrucción, con presencia de grumos de fibrina en la membrana y en el líquido sinovial. Todo ello inicia la generación de fibrosis, causante de la deformidad y disfunción articular por anquilosis fibrosas y óseas posteriormente.²²

4.6. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico se basa principalmente en los signos clínicos y comprende la presencia de cuatro de los criterios siguientes:

1. Rigidez matutina
2. Artritis en tres o más regiones articulares
3. Artritis de las articulaciones de la mano
4. Artritis simétrica
5. Nódulos reumatoides
6. Factor reumatoide sérico
7. Cambios radiológicos característicos.²

Métodos de diagnóstico:

1. Datos de laboratorio
2. Análisis de líquido sinovial
3. Estudios de imagen de articulaciones:
 - a) Radiografías simples
4. Imagen por resonancia magnética:
 - a) Ecografía¹⁶

4.7. Tratamiento.

El tratamiento de la artritis reumatoide va dirigido a mejorar el dolor y la inflamación, así como a ralentizar o a detener la destrucción articular implacable. Los fármacos modificadores de los síntomas (analgésicos y AINEs) tienen un efecto rápido a corto plazo, pero no modifican el curso clínico de la enfermedad ni evitan la progresión del daño estructural.^{23, 33}

El tratamiento también consiste en la prescripción de corticoesteroides y fármacos modificadores de la enfermedad biológicos y sintéticos, como metotrexato y, sobre todo, antagonistas del TNF. Como hemos visto, estos son bastante eficaces y en la actualidad son la pieza clave del tratamiento. Más importante aún es que previenen o ralentizan la destrucción articular, que es la causa principal de discapacidad, y mejoran la evolución natural de la enfermedad.²³

Sin embargo, los fármacos anti-TNF no son curativos y los pacientes deben seguir un tratamiento continuo con antagonistas del TNF u otros inmunosupresores para evitar las reagudizaciones.²³ Fig. 40.

Además, inhibir la actividad de un mediador inflamatorio clave tiene un precio, y los pacientes tratados con fármacos anti-TNF son propensos a ciertas infecciones, sobre todo M. tuberculosis.²³

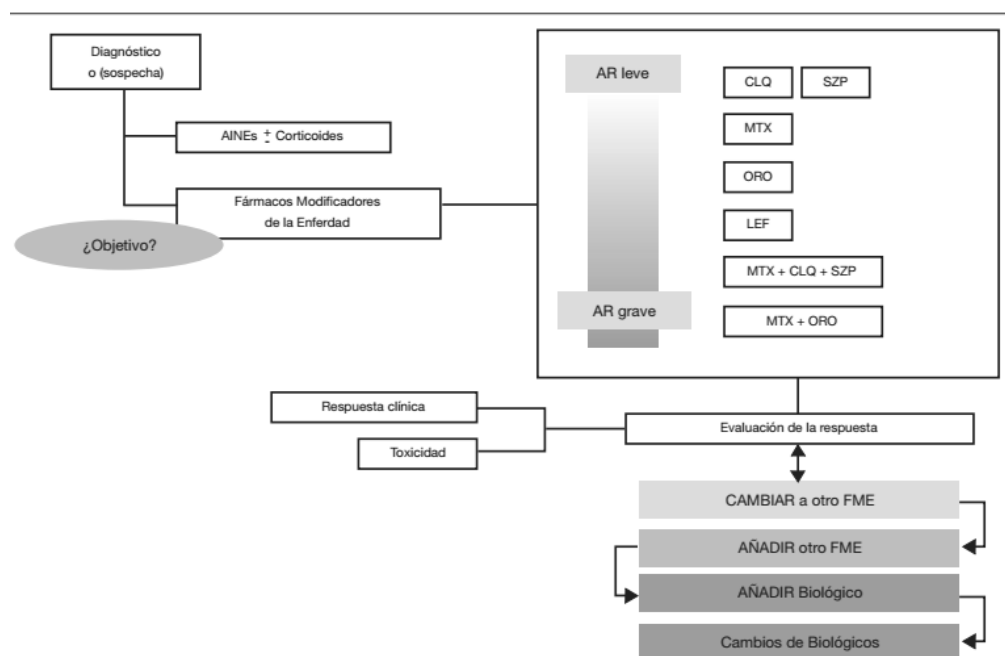


Fig.40. Propuesta de tratamiento para artritis reumatoide.³³

4.8. PRONÓSTICO.

El pronóstico de esta enfermedad es variable y se basa en las características clínicas de cada paciente y en su grado de evolución; además, se deben tener en cuenta las concentraciones de factor reumatoide en el suero, la presencia de nódulos reumatoides y el inicio de la enfermedad en las tres primeras décadas de vida.²³

En 10% a 20% de los casos, la enfermedad muestra una remisión completa después del primer cuadro clínico; sin embargo, en el resto de los individuos

evoluciona y genera un cuadro incapacitante crónico progresivo, con exacerbaciones y remisiones.²²

A los 10 años de evolución aproximadamente, 10% de los pacientes presenta incapacidad severa por anquilosis ósea, 40% incapacidad en varias articulaciones y sólo 50% mantiene movilidad parcial en todas sus articulaciones.²²

5. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME).

5.1. GENERALIDADES.

La artritis reumatoide es una enfermedad que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente y origina un coste económico y social importante.³⁴

Es clínicamente muy heterogénea con importantes diferencias no sólo entre pacientes sino también en el mismo paciente durante distintas fases. Este fenómeno pone de manifiesto la dificultad de describir el curso natural de la enfermedad y por tanto, la dificultad de predecir su evolución *a priori*, aspecto de gran importancia si se quiere alterar de forma eficaz el curso de la AR.³⁵

El manejo de la AR se basa en la educación del paciente, las terapias físicas y ocupacionales y el uso de medicamentos.³⁴

El tratamiento farmacológico no es curativo y debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes. Sin embargo, este objetivo todavía no es posible y por lo tanto el planteamiento terapéutico se centra en disminuir la actividad de la enfermedad. Para ello, hoy en día se dispone de un amplio arsenal terapéutico dentro del cual se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los glucocorticoides intraarticulares u orales a dosis bajas y los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) biológicos y no biológicos.^{34, 35}

Hasta hace unos 20 años, el tratamiento de la AR se ha basado en un modelo piramidal, que consiste en la utilización inicial de antiinflamatorios no esteroideos, el empleo juicioso de los corticoides, y tras un año de observación de la evolución de la enfermedad, la inclusión de un FAME, el

cual se mantenía en observación de su eficacia para considerar si era necesario cambiarlo por otro.³⁵

Esta actividad se ha modificado en los últimos años ante la evidencia de que la AR no es una enfermedad benigna. De ahí que el empleo de FAME se realice de forma más temprana en un intento de alcanzar la remisión de la enfermedad o la mínima actividad posible, objetivo actual del tratamiento de la AR.³⁵

La elección del tratamiento debe ser individualizada y depende de muchos factores como son: la duración de la enfermedad, la gravedad, el pronóstico, la respuesta a tratamientos previos, las preferencias del paciente, etc.³⁴

Las evaluaciones periódicas en cada paciente nos van a permitir valorar qué grado de lesión presenta la enfermedad, predecir un pronóstico y en consecuencia, indicar el programa terapéutico más acorde; adicionalmente, nos ayudarán a evaluar el grado del cumplimiento del tratamiento y la eficacia de este y sus posibles efectos adversos.³⁵

5.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN ARTRITIS REUMATOIDE.

Con independencia del tratamiento con FAME, los pacientes pueden requerir, de forma puntual y transitoria tratamiento con fármacos modificadores de los síntomas (AINE, corticoides y analgésicos), mientras el tratamiento modificador de la enfermedad induce la remisión de la AR.³⁴

Los AINE proporcionan un alivio sintomático, reducen el dolor y la inflamación de las articulaciones, pero no modifican el curso de la enfermedad. Los corticoides alivian los síntomas y pueden ralentizar el daño articular.³⁴

No obstante, a pesar del uso de FAME al inicio de la enfermedad, muchos pacientes siguen empeorando. Hay que tener en cuenta que incluso los nuevos agentes biológicos no logran la respuesta necesaria en más de un 40-50% de los pacientes, y que es frecuente que dejen de ser eficaces con el tiempo. Por ello, a veces se utilizan terapias que combinan diferentes mecanismos de acción.³⁴

5.2.1. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LOS SÍNTOMAS.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): Constituyen un complemento terapéutico de acción únicamente sintomática (no alteran la historia natural), útil para combinar con los fármacos capaces de modificar el curso del proceso (FAME). No existe evidencia de superioridad de unos AINE sobre otros, por lo que se recomienda utilizar el que mejor se adapte a las características del paciente y, según su perfil de seguridad, valorar la necesidad de utilizar gastroprotección.³⁴

Glucocorticoides: En la AR se recomienda la utilización de glucocorticoides por vía oral a dosis bajas (<10mg/día de prednisona o equivalente), siempre en combinación con un FAME.³⁴

En la AR de reciente comienzo pueden retrasar la aparición de lesiones radiológicas y prevenir con ello la progresión del daño estructural. En cualquier estadio de la AR está justificado su uso como terapia antiinflamatoria potente hasta que los FAME ejerzan su acción.³⁴

A dosis equivalentes, todos los glucocorticoides tienen similar eficacia y perfil de seguridad.³⁴

La utilización prolongada de glucocorticoides orales puede incrementar el riesgo de desarrollar una pérdida rápida de masa ósea, la cual ya está presente en el enfermo de AR por otros motivos como la baja actividad física, o la inflamación articular crónica. Por ello se aconseja introducir

estrategias terapéuticas preventivas, con la administración de calcio y vitamina D, y valorar otras intervenciones (uso de bisfosfonatos).³⁴

5.3. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME).

El término FAME o FARME, es un concepto que se puede hacer extensivo a una variedad de fármacos con diferentes estructuras químicas y mecanismos de acción.³⁶

La acción antirreumatoide de estos fármacos fue descubierta por casualidad y por intuición clínica, ya que cuando se presentaron estos fármacos no se sabía nada acerca de sus mecanismos de acción en esta enfermedad.³⁶

Los FAME mejoran la sintomatología y pueden reducir la actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, medida por el descenso del número de articulaciones inflamadas y dolorosas, la puntuación del dolor, la puntuación de discapacidad, el índice articular en la radiología y la concentración sérica de las proteínas de fase aguda y factor reumatoide. Por lo tanto, los FAME enlentecen su curso, inducen la remisión y previenen la destrucción ulterior de las articulaciones y los tejidos afectados.^{36, 37}

Los efectos de los tratamientos con FAME pueden requerir desde seis semanas a seis meses para hacerse evidentes, aunque algunos productos biológicos son eficaces en dos semanas.³⁸

Cuando el paciente recibe el diagnóstico de AR, se recomienda iniciar el tratamiento con FAME en el plazo de 3 meses después del diagnóstico (además de AINE, dosis bajas de corticoesteroides, fisioterapia y ergoterapia). El tratamiento con FAME se inicia rápidamente para que ayude a detener el progreso de la enfermedad en los primeros estadios.³⁷

5.3.1. FAME NO BIOLÓGICOS O CLÁSICOS.

Los FAME no biológicos son un grupo de moléculas de síntesis química, se caracterizan por modular la respuesta del sistema inmune con un mecanismo de acción amplio y no del todo bien conocido. Son fármacos de inicio de acción lento. Entre estos, cabe destacar por su eficacia clínica, rapidez de acción, influencia en la evolución de las lesiones radiológicas y tolerabilidad el metotrexato, la sulfasalazina y la leflunomida.³⁹

La mayor parte de los FAME no biológicos no se han desarrollado para el tratamiento específico de la AR y su uso en esta enfermedad ha sido empírico.³⁹

A. METOTREXATO

El metotrexato (MTX) es considerado hoy en día como el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad de primera elección en el tratamiento de la artritis reumatoide, en razón a su efectividad en el retraso del daño anatómico, bajo coste, seguridad y largo segmento e índice terapéutico.

El metotrexato es un análogo estructural del ácido fólico que actúa inhibiendo competitivamente la enzima dihidrofolatoreductasa (DHFR), la cual participa en la formación del ácido fólico que es necesario para la formación del nucleósido timidina, requerido para la síntesis de ADN, ARN, timidilatos y proteínas. Teniendo en cuenta esto, cabe esperar que se localice fundamentalmente en los órganos con altos niveles de DHFR (pulmón, hígado, riñón y tubo digestivo) y con alto recambio celular (piel, células germinales y tumorales), de lo que derivan sus principales efectos secundarios.⁴⁰ Fig. 41.

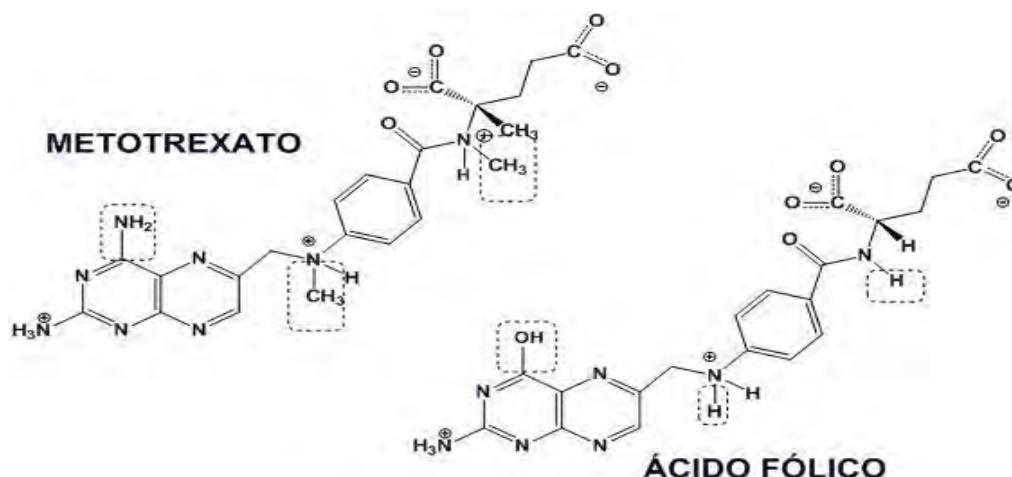


Fig.41. Comparación de la estructura química del metotrexato y el ácido fólico.⁴¹

Durante el tratamiento con MTX no se debe consumir alcohol y se debe tener especial precaución en pacientes ancianos y/o con insuficiencia renal.³⁴

Su origen tiene lugar en el año 1948, cuando el doctor Sidney Farber lo emplea en el Hospital Infantil de Boston por primera vez en un grupo de niños con leucemia, demostrando su eficacia en esta enfermedad y suponiendo una revolución en el campo de la oncología.⁴⁰

Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en la artritis reumatoide (AR) del adulto en el año 1988 y usado durante más de veinticinco años en el tratamiento de esta enfermedad, es considerado hoy en día el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) de primera elección en el tratamiento de la AR, y de gran utilidad en el control de otras enfermedades reumáticas.⁴⁰

La dosis por vía oral en el tratamiento de la AR es semanal. Se deben administrar siempre suplementos de ácido fólico, 24 h después de su administración.³⁴

Mecanismo de acción: Actualmente se sabe que el metotrexato se acumula rápidamente en el interior de las células en forma de poliglutamatos, que

tienen una alta afinidad por la 5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleótida (AICAR) transformilasa (fig.42).⁴²

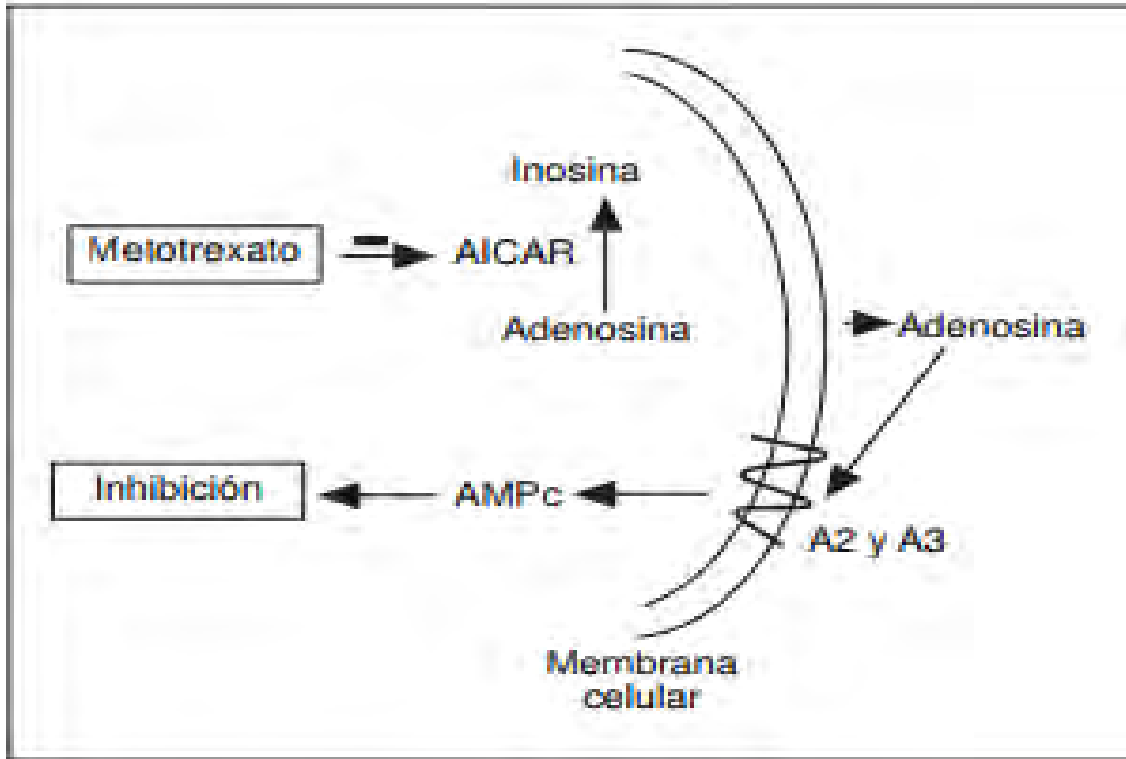


Fig.42. Mecanismo de acción del metotrexato.

La inhibición de este sistema enzimático conduce a un aumento en la liberación de adenosina a la sangre. La adenosina interacciona con sus receptores específicos en células del sistema inmune, receptores tipo A2 y A3, desencadenando una respuesta inhibitoria, cuyas consecuencias son apoptosis de linfocitos activados y disminución de la producción de TNF, IFN- γ , IL-6, IL-8 e IL-12, así como aumento de la liberación de IL-6, IL-10 y del antagonista del receptor de IL-118. Otras consecuencias de su acción son la inhibición de la migración de leucocitos la reducción de la actividad COX-2 y la disminución en la producción de metaloproteasas (fig.43).⁴²

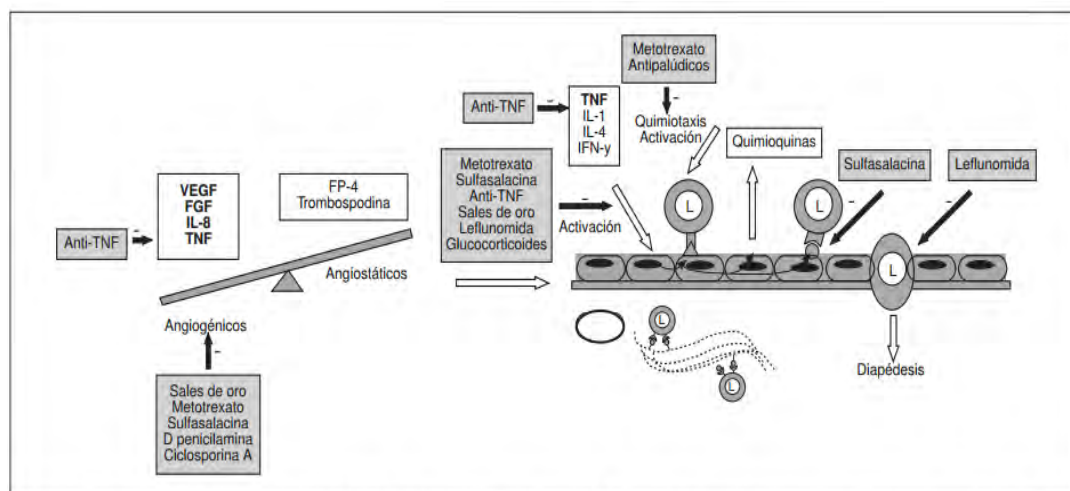


Figura 2. Patología de la artritis reumatoide II (ARII). Angiogénesis, activación del endotelio vascular y migración de leucocitos al foco inflamatorio. L: leucocito; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; FP-4: factor plaquetario 4; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; IFN-γ: interferón γ.

Fig.43. Patología de la artritis reumatoide.

B. LEFLUNOMIDA

La leflunomida es tan eficaz como el metotrexato en la artritis reumatoide. Es un derivado del isoxazol que interfiere en la síntesis de pirimidinas. Se puede utilizar como tratamiento inicial en monoterapia, o añadido a MTX cuando los pacientes no responden a éste o sustituyéndolo en pacientes que no lo toleren. El inicio de acción es de 1-3 meses.^{34, 38}

La administración de este fármaco está autorizada para tratar la AR, en la que no sólo reduce el dolor y la inflamación que acompañan a la enfermedad sino que también enlentece la progresión de daño estructural.³⁷

Durante el tratamiento con este fármaco se desaconsejan las vacunas que contengan agentes vivos.³⁴

Mecanismo de acción: A diferencia del resto de los FAME, el desarrollo de la leflunomida se ha dirigido desde un principio a su empleo en la AR.

Es un profármaco que se transforma rápidamente en su metabolito activo, A77-1726, en el aparato gastrointestinal y el plasma. El A77-1726 inhibe la

dihidro-orotato deshidrogenasa, limitando la síntesis de pirimidinas necesarias para la proliferación celular de los linfocitos T y B24.⁴²

La disminución de los niveles de pirimidinas provoca la activación de la proteína p53, que se desplaza al núcleo celular impidiendo el paso de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. El hecho de que p53 se encuentre sólo en linfocitos activados explica el efecto selectivo de la leflunomida sobre estas células (fig.44). Sin embargo, en la sinovial reumatoide hay un número mínimo de linfocitos en proliferación, por eso diferentes autores han propuesto otras dianas terapéuticas para este fármaco.⁴²

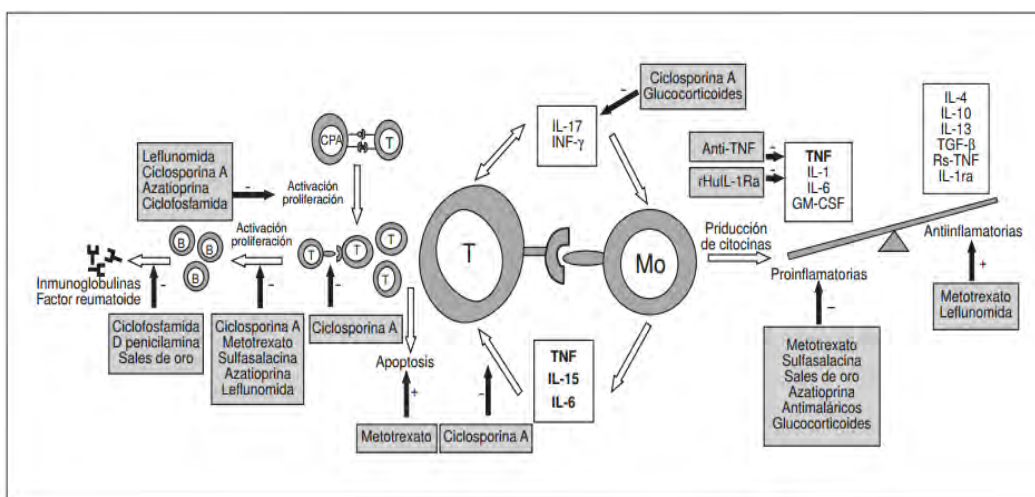


Fig.44. Patogénesis de la artritis reumatoide; Reconocimiento antigénico, proliferación celular y producción de citocinas.

La leflunomida podría disminuir la actividad de las tirosincinasas, suprimir la acción de NFκB y contribuir a la inhibición del contacto intercelular al disminuir la glicosilación de moléculas de membrana. Todo ello conduciría a la disminución de la producción de citocinas proinflamatorias y aumento de las antiinflamatorias, inhibición del reclutamiento de leucocitos y regulación del balance entre metaloproteasas y sus inhibidores (fig.45).⁴²

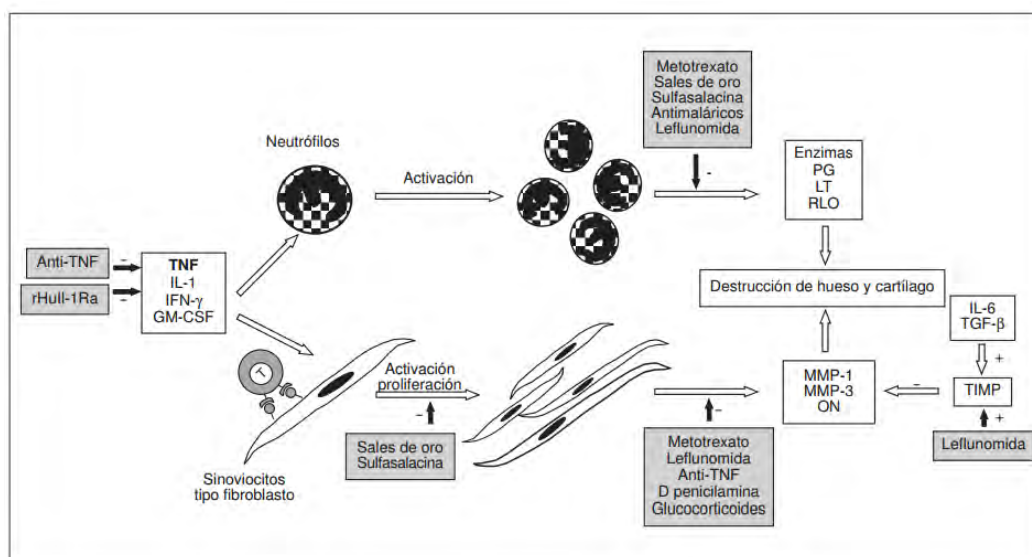


Figura 3. Patología de la artritis reumatoide III (ARIII). Mecanismos efectorios. IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; IFN-γ: interferón γ; GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos; PG: prostaglandinas; LT: leucotrienos; RLO: radicales libres de oxígeno; MMP: metaloproteasa de matriz; ON: óxido nítrico; TGF-β: factor de crecimiento transformador β; TIMP: inhibidor tisular de metaloproteasas.

Fig.45. Mecanismos efectorios de la patología de la artritis reumatoide.

C. CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

Los fármacos antipalúdicos han demostrado su utilidad en el tratamiento de la AR, tanto en monoterapia como formando parte de tratamientos combinados con otros FAME en caso de enfermedad más activa. La hidroxiclороquina se diferencia de la cloroquina por la presencia de un grupo hidroxilo en el extremo de la cadena lateral. Tiene una farmacocinética muy similar a la cloroquina, con rápida absorción gastrointestinal, niveles pico entre las 2 y las 5 horas tras la administración y excreción lenta, tanto de la hidroxiclороquina como de sus metabolitos, a través de la vía renal.^{34, 37}

Como monoterapia no enlentecen el daño articular, por lo cual se utiliza a menudo en combinación con el metotrexato. Su inicio de acción es lento, de 2 a 6 meses.³⁷

Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina se unen a la melanina y se concentran en el epitelio pigmentario de la retina en cantidades muy

superiores a las encontradas en otros tejidos, esto explicaría su toxicidad retiniana.⁴⁹

Mecanismo de acción: Los antipalúdicos se acumulan en las organelas celulares con un Ph ácido (lisosomas y aparato de Golgi), y al afectar al Ph pueden inhibir la acción de ciertas enzimas (proteasas, catepsinas y fosfolipasas). Esto provoca distintos efectos en los diferentes tipos celulares implicados en la inflamación: en los polinucleares inhibe la quimiotaxis y la fagocitosis; en los monocitos interfiere con el procesamiento y presentación del antígeno, y en linfocitos inhibe la proliferación.⁴²

D. CICLOSPORINA

Es un péptido lipofílico aislado a partir de un hongo, que inhibe selectivamente la transcripción de interleucina 2 y otras citocinas en los linfocitos T. Su inicio de acción es de 2 a 3 meses.³⁴

Debe evitarse su uso concomitante con aminoglucósidos, anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprim, AINE, antagonistas de los receptores H2, metotrexato y tacrolimus, por el aumento del riesgo de nefrotoxicidad.³⁴

Mecanismo de acción: La ciclosporina A alcanza por simple difusión el citoplasma celular, donde se une a las ciclofilinas. El complejo ciclofilina-ciclosporina A inhibe la calcineurina, enzima que defosforila el factor de transcripción NFAT, presente en la mayoría de las células del sistema inmune (fig.46).⁴²

La defosforilación de este factor es esencial para su desplazamiento al núcleo celular donde activa la transcripción del gen de determinadas citoquinas (IL-2, IL-4, IL-8, GM-CSF, IFN- γ , TNF) y de otras moléculas críticas para la respuesta inmune como CD40L.

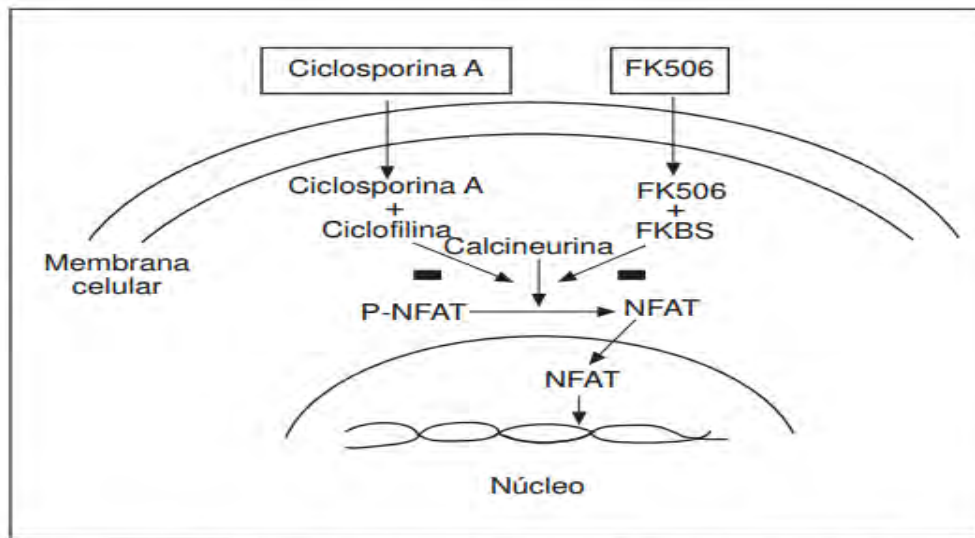


Figura 6. Mecanismo de acción de la ciclosporina A. NFAT: factor nuclear de células T activadas; P: fosfato.

Fig.46. Mecanismo de acción de la ciclosporina.

Aunque la producción local de citocinas de origen linfocitario como IL-2, IL-4 e IFN- γ es controvertida, Ziolkowska et al ha descrito que la ciclosporina A inhibe la producción de IL-17 mediada por IL-15 en linfocitos T del infiltrado sinovial.⁴²

Además, otro mecanismo que explicaría la eficacia de este fármaco en la AR es su capacidad para inhibir la transcripción de genes de citocinas no linfocitarias o de moléculas linfocitarias coestimulantes. En este sentido, se ha estudiado su capacidad para inhibir la expresión de CD69 inducida por IL-15 en linfocitos.⁴²

E. AZATIOPRINA

Es un análogo de las purinas que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos. Su inicio de acción oscila entre los 2-3 meses. Disminuye el efecto de los anticoagulantes orales y aumenta la toxicidad de ciclofosfamida, captopril, roxitromicina y alopurinol. No debe administrarse junto con vacunas con agentes vivos atenuados.³⁴

Mecanismo de acción:

Es un análogo de purinas que interfiere con la síntesis de adenosina y guanina. Es un antimetabolito, tóxico para las células en fase S, que actúa inhibiendo la proliferación de las células T, B y NK. La azatioprina disminuye los niveles séricos de IL-6 aunque esto parece más consecuencia de la mejoría de la enfermedad que de una acción directa del fármaco.⁴² Fig. 47

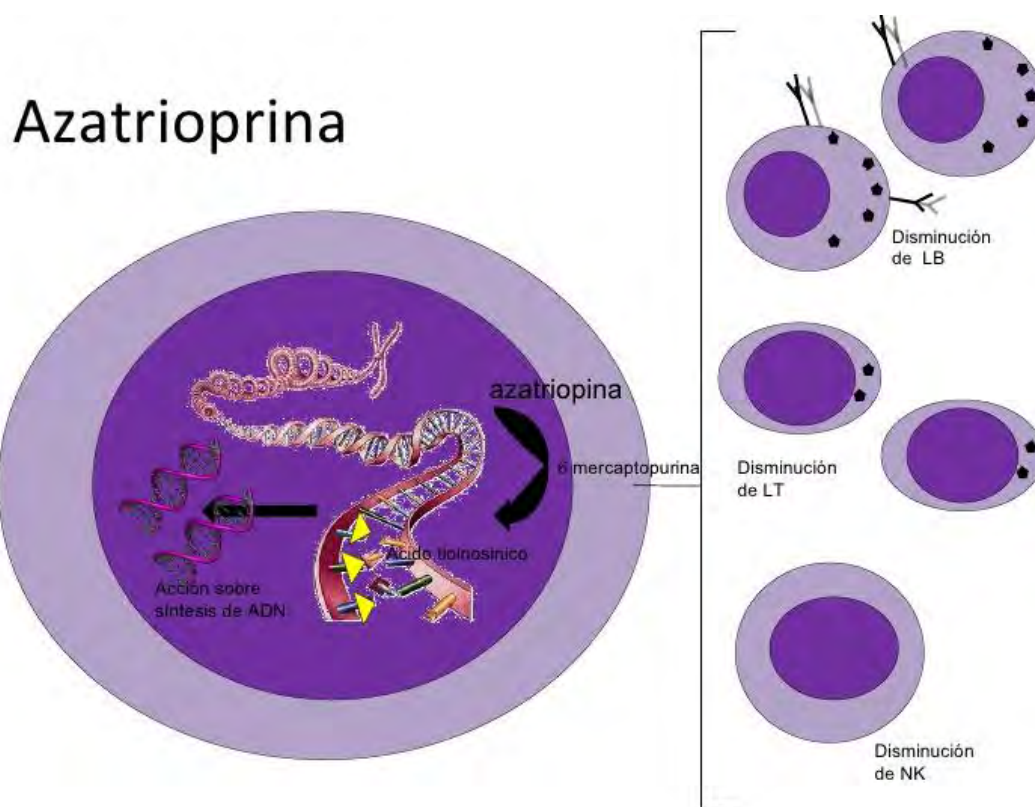


Fig. 47. Mecanismo de acción de la azatioprina.⁴³

F. PENICILAMINA

Penicilamina es un análogo del aminoácido cisteína y es una de las sustancias producidas por hidrólisis de penicilina. El D-isomero se utiliza en el tratamiento de la enfermedad reumatoide. Enlentece la progresión de la destrucción ósea y la AR. Se utiliza como tratamiento adicional de un modelo

ya establecido con AINE/glucocorticoides; debe evitarse su administración a los pacientes ya sometidos a un tratamiento con FAME, debido a la aparición de efectos adversos graves.^{36, 37}

La D-Penicilamina fue durante muchos años el único FAME, junto a las sales de oro, disponible para el tratamiento de la AR, pero en la actualidad su uso está muy restringido debido a la existencia de otras alternativas terapéuticas y a su perfil de efectos adversos poco predecibles.³⁴

Mecanismo de acción: Se han propuesto dos mecanismos de acción para la D-penicilamina. Por una parte, su molécula contiene un grupo tiol que podría alterar los receptores de la superficie celular mediante la reducción de grupos sulfidrilos. Por otra, la oxidación de la D-penicilamina puede originar grupos peróxidos que afectarían a las distintas funciones celulares (linfocitos T, células endoteliales y fibroblastos).⁴²

G. CICLOFOSFAMIDA

Es un agente alquilante citotóxico que se utiliza casi exclusivamente en el tratamiento de manifestaciones graves de la AR. El principal metabolito activo de la ciclofosfamida es la mostaza de fosforamida, que tiene enlaces cruzados con el DNA y evita la replicación celular.^{34, 38}

Es activa contra la AR cuando se administra por vía oral, pero no cuando se aplica por vía intravenosa. Este fármaco es teratógeno y debe evitarse en el embarazo y lactancia.^{36, 38}

Mecanismo de acción: Potente inmunosupresores que inhibe la proliferación celular en su fase premitótica (G2) además de distintas vías metabólicas. Alquila el ADN, lo que se traduce en roturas, uniones cruzadas y disminución en su síntesis. Su principal diana en la AR son los linfocitos B, aunque a dosis altas, puede disminuir también la proliferación de linfocitos T, sobre todo CD8+.⁴² Fig. 48.

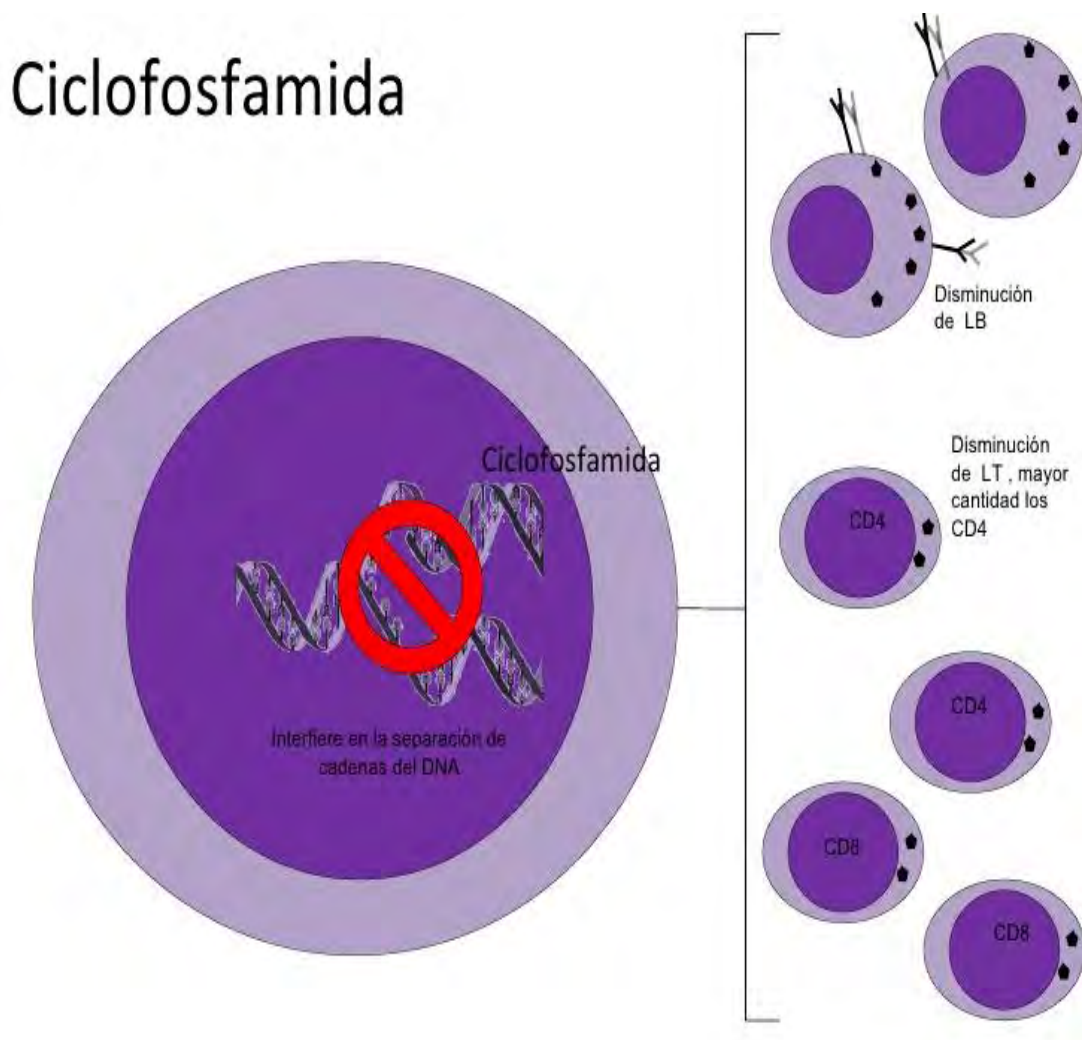


Fig. 48. Mecanismo de acción de la ciclofosfamida.⁴³

5.3.2. EFECTOS ADVERSOS Y MANIFESTACIONES ORALES DE LOS FAME NO BIOLÓGICOS.

Se mencionan los efectos adversos de los FAME no biológicos y las manifestaciones orales desencadenadas por el uso de estos. Tabla 4.

FAME NO BIOLÓGICOS		
PRINCIPIO ACTIVO	EFFECTOS ADVERSOS	MANIFESTACIONES ORALES
METOTREXATO Metotrexato Wyeth®	Rash. Vómitos y diarrea. Disnea de nueva aparición o tos seca. Dolor de garganta grave. Aparición de hematomas. Fiebre, anemia. Leucocitopenia, trombocitopenia. Mielosupresión. Hepatotoxicidad. Teratogenicidad	Frecuentes: Úlceras orales por deficiencia de ácido fólico.
LEFLUNOMIDA Arava®	Rash o picor. Pérdida de cabello. Dolor de garganta grave. Aparición de hematomas. Hipertensión. Cefalea. Malestar gastrointestinal (náuseas, diarrea). Pérdida de peso. Disnea. Leucopenia. Hipertensión. Mielosupresión. Hepatotoxicidad. Infecciones graves. Teratogenicidad.	Raras: Úlceras orales por leucopenia. Sangrado de encías por trombocitopenia.
CLOROQUINA/ HIDROXICLOROQUINA Dolquine®/ Resochin®	Aparición de visión borrosa o cambios en la agudeza visual. Retinopatía. Alteraciones en la córnea.	Frecuentes: Hipopigmentación o hiperpigmentación de la mucosa bucal por alteraciones de la melanina.
CICLOSPORINA SandimmunNeoral®	Edema periférico, rash, hipertensión. Cefalea. Fotosensibilidad. Mialgia. Disfunción renal. Fatiga.	Muy frecuente: Hiperplasia gingival por estimulación de fibroblastos.
AZATRIOPINA Imurel®	Depresión médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia; náuseas, pancreatitis; infecciones víricas, micóticas y bacterianas; reacciones de hipersensibilidad: malestar, mareos, vómitos, diarrea, fiebre, rigidez, exantema, rash, vasculitis, mialgia, artralgia, disfunción renal e hipotensión, disfunción hepática y colestasis.	Raras: Úlceras orales por leucopenia. Sangrado de encías por trombocitopenia.
D-PENICILINA Cupripen®	Rash grave. Fiebre o escalofríos. Náuseas. Síndrome nefrótico. Debilidad muscular. Trombocitopenia. Leucopenia. Agranulocitosis.	Frecuentes: Estomatitis por leucopenia. Alteraciones del gusto por quelación de Zinc.

CICLOFOSFAMIDA Genoxal®	Náuseas, vómitos; irritación vesical; alopecia. Tetarogenicidad.	No presenta.
--	--	--------------

Tabla.4. Efectos adversos y manifestaciones orales de los FAME no biológicos. ^{Adaptado de 34,}

36, 37, 38, 44, 46, 47

Las sales de oro que alguna vez se usaron ampliamente, ya no se recomiendan por su significativa toxicidad y cuestionable eficacia.³⁸

5.3.3. FAME BIOLÓGICOS O TERAPIA BIOLÓGICA.

Las terapias biológicas son, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los productos utilizados en el tratamiento de enfermedades elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares, con la excepción de metabolitos microbianos como, por ejemplo, antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono y otras sustancias de bajo peso molecular. Estas terapias han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad.⁴⁴

En la actualidad se dispone de nueve agentes biológicos comercializados. Este tipo de fármacos ejercen su efecto bloqueando citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-1, interleucina-6) o moléculas de superficie implicadas en la activación y las señales de reconocimiento intercelular (CD20 en los linfocitos B, CD80 y CD86 en los linfocitos T). Los pacientes que se beneficiaran de estos fármacos son aquellos que no han respondido a los FAME no biológicos, o con problemas de toxicidad derivados del uso de los mismos. Podemos clasificarlos en 5 grupos en función de su mecanismo de acción.³⁹

1. Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (ANTI- TNF α):

- a). Etanercept (ETN)
- b). Infliximab (IFX)

- c). Adalimumab (ADA)
- d). Golimumab (GOL)
- e). Certolizumab (CTZ)
- 2. Antagonistas de la interleucina 1: Anakinra (ANA).
- 3. Anticuerpo monoclonal anti CD20: Rituximab (RTX).
- 4. Proteína de fusión moduladora de la actividad de las células T: Abatacept (ABA).
- 5. Antagonista de Interleucina 6: Tocilizumab (TOZ).³⁹

Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citoquina proinflamatoria producida por monocitos, macrófagos, linfocitos y fibroblastos, que participa en la patogénesis de la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias.¹⁸

El TNF- α es una citoquina aislada hace ya más de 35 años. La descripción inicial acerca de las funciones de TNF- α se realizó sobre la base de su habilidad para inducir muerte de células tumorales in vitro y de causar necrosis hemorrágica en tejidos transplantados. En años posteriores se describió su rol como un potente agente proinflamatorio, su función central en el shock endotóxico y en otras actividades biológicas, por lo que se convirtió en blanco terapéutico.¹⁸

PAPEL DEL TNF- EN ARTRITIS REUMATOIDE: El TNF- α ha sido identificado en la membrana sinovial y en el pannus articular de los pacientes con AR. In vitro induce la resorción del cartílago y de hueso, la síntesis de Prostaglandina E2 y de colagenasas por parte de las células sinoviales y, como se mencionó, también promueve la síntesis de moléculas de adhesión. En la membrana sinovial reumatoide, el TNF- α transforma la naturaleza de los fibroblastos sinoviales en una célula con un inmenso potencial invasivo sobre el cartílago y el hueso (fig. 48 y 49). Por lo tanto, esta citoquina es un

blanco terapéutico muy importante, por lo que se desarrollaron, inicialmente en modelos murinos, anticuerpos monoclonales o policlonales contra ella y receptores solubles que redujeron en forma significativa su actividad en la artritis.¹⁸

Papel del TNF α en artritis reumatoide.

MMP: metaloproteinasas; HEV: vénulas de endotelio alto; Igs: inmunoglobulinas (anticuerpos); FR: factor reumatoide; PGEs: prostaglandinas.

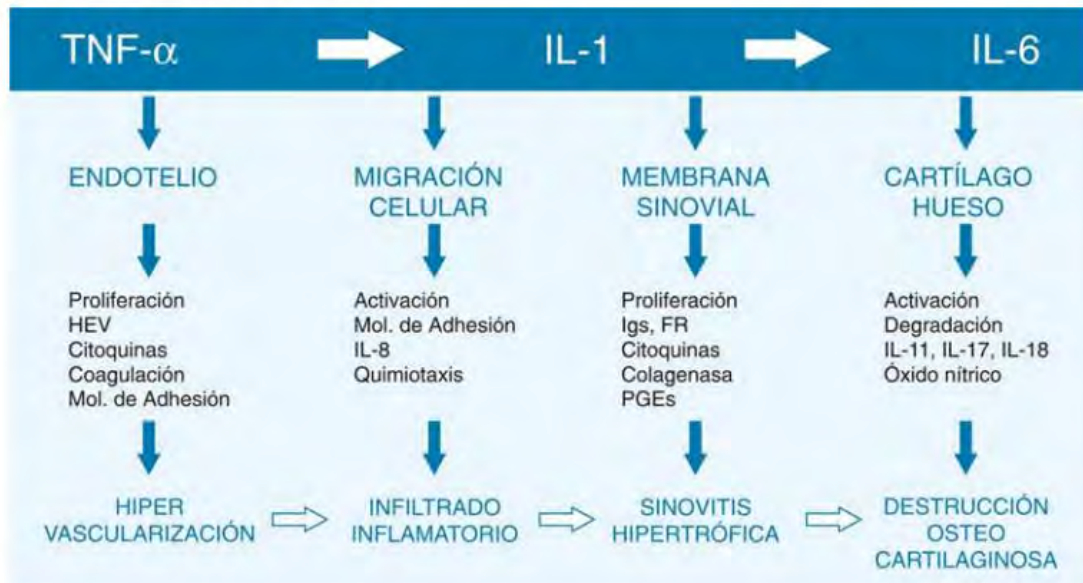


Fig.48. Papel del TNF α en artritis reumatoide.

Inhibición de las acciones del TNF α en la artritis reumatoide: Dos estrategias han sido desarrolladas para conseguir la inhibición del TNF; la creación de anticuerpos monoclonales contra el TNF humano y el uso de receptores solubles para el mismo. Sus perfiles de eficacia y seguridad son muy similares entre todos ellos. No hay datos de comparaciones directas que avalen la superioridad de un anti-TNF α sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio del médico y de las circunstancias particulares de cada paciente.^{34, 18}

No hay evidencia suficiente que apoye un aumento de dosis o el cambio de un anti-TNF α por otro en caso de ausencia o pérdida de respuesta o de intolerancia. Su inicio de acción es de 2 a 12 semanas.³⁴

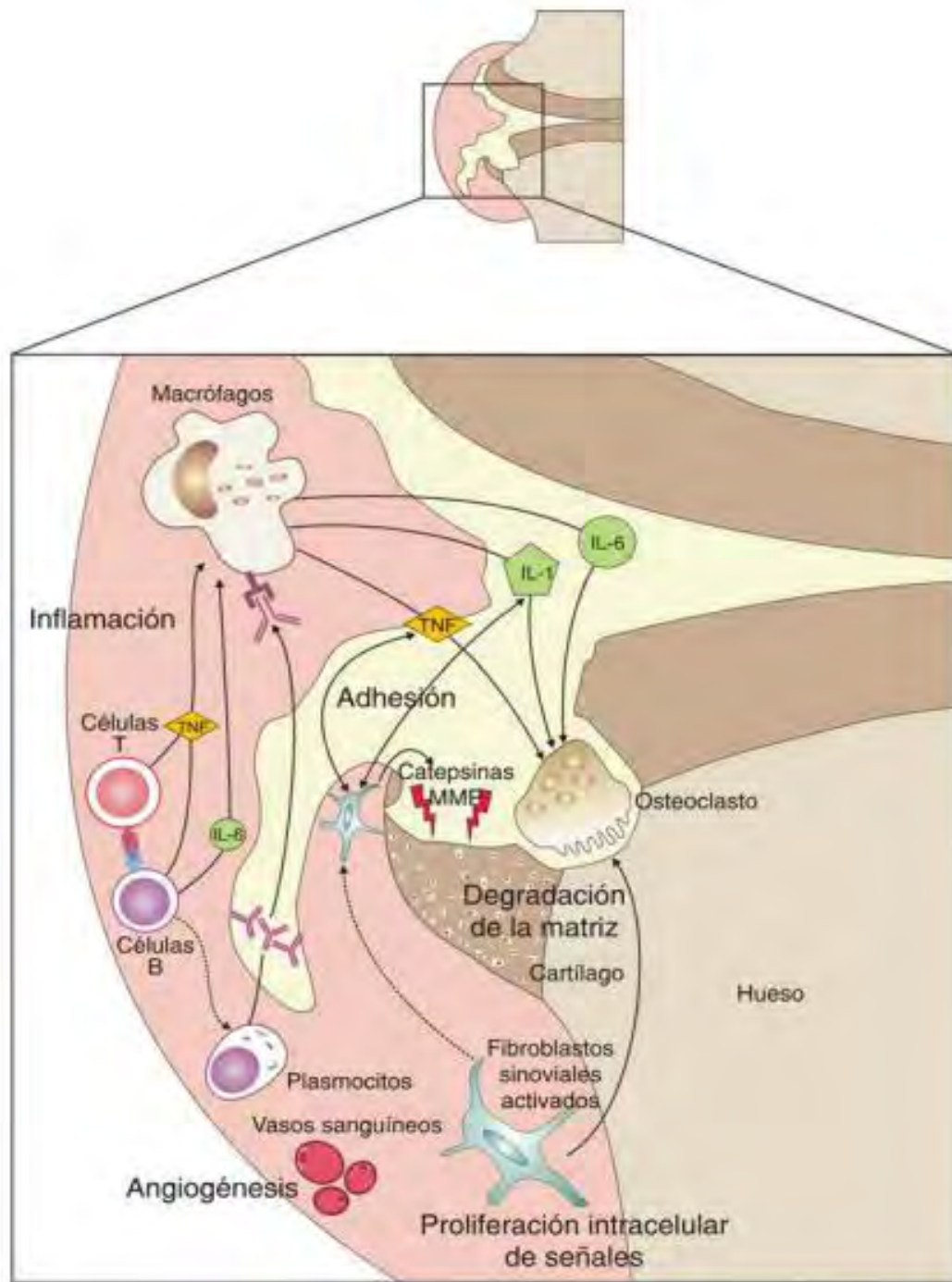


Fig.49. El TNF- α transforma la naturaleza de los fibroblastos sinoviales en una célula con un inmenso potencial invasivo sobre el cartílago y el hueso.

Con los fármacos de administración subcutánea, las reacciones en el lugar de inyección son frecuentes, pero leves. Los efectos adversos potenciales más importantes son las infecciones, incluyendo la tuberculosis. También se han descrito casos de enfermedades linfoproliferativas y otras neoplasias así como de enfermedades desmielinizantes, aunque no se ha establecido una relación causa-efecto.³⁴

Además se ha observado un aumento de la mortalidad y de la descompensación cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como alteraciones hematológicas que normalmente desaparecen con la interrupción del tratamiento. Debido a la corta experiencia de uso con certolizumabpegol y golimumab, los efectos adversos demostrados son los que han arrojado los ensayos clínicos. Éstos son similares a los del resto de anti-TNF α . En el caso del certolizumabpegol, en los ensayos han aparecido además algunos casos de hemorragias graves.³⁴

Antes de iniciar el tratamiento se deben completar las inmunizaciones pendientes y considerar la vacunación frente a varicela en los pacientes seronegativos.³⁴

A. ETANERCEPT

Etanercept es una proteína de fusión, obtenida por ingeniería genética, que se une al TNF- α y bloquea su interacción con los receptores de TNF de la superficie celular. La administración de este fármaco está autorizada en pacientes con AR moderada o grave, ya sea sólo o combinado con metotrexato. La combinación de etanercept y metotrexato es más eficaz para retrasar el progreso de la enfermedad, mejorar la función y lograr la remisión de la administración aislada de uno u otro fármaco.¹⁸ Fig. 50.

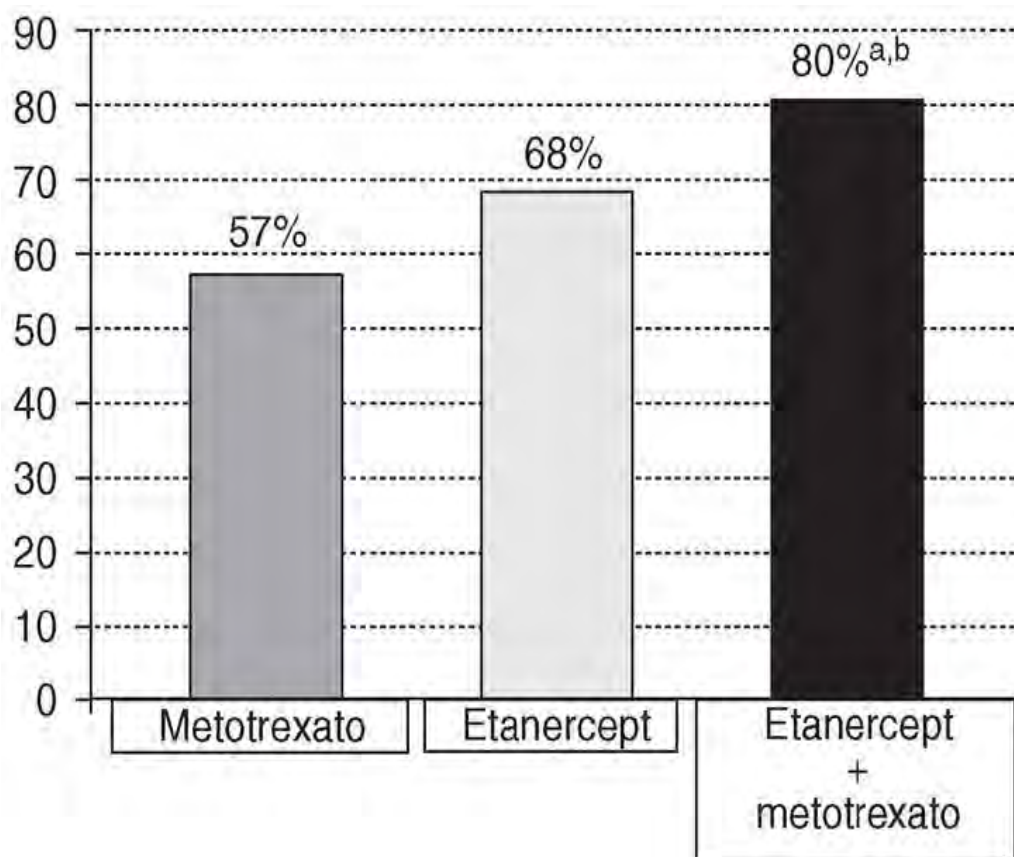


Fig.50. Comparación de la efectividad del metotrexato sólo y combinado con etanercept.⁴⁸

B. INFLIXIMAB

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgGK híbrido, compuesto de regiones humanas y murinas. El anticuerpo se une específicamente al TNF- α humano y neutraliza esta citocina. El infliximab está autorizado para usar en combinación con metotrexato en pacientes con AR que no responden adecuadamente a la monoterapia con este último. No está indicado su uso aislado porque se forman anticuerpos anti-infliximab y reduce su eficacia.¹⁸

C. ADALIMUMAB

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une a los lugares del receptor de TNF- α humano, e interfiere en la actividad del TNF- α endógeno. Este fármaco está indicado para el tratamiento de la AR

moderada o grave, ya sea como monoterapia o en combinación con metotrexato.¹⁸

D. GOLIMUMAB

El golimumab neutraliza la actividad biológica del TNF- α al unirse a éste y bloquear su interacción con receptores de la superficie celular. Se une a las formas bioactivas solubles y transmembrana del TNF- α humano y por tanto. Se observa una reducción significativa en las respuestas proinflamatoria y autoinmunitaria.¹⁸

E. CERTOLIZUMAB PEGOL

Éste es un bloqueador de TNF- α único que contiene un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado y constituye un potente neutralizador de las acciones biológicas del TNF- α . No contiene una región fragmento cristizable (Fc), y por tanto, no fija el complemento ni provoca citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo. El certolizumab se combina con polietilenglicol y suele administrarse cada dos semanas combinado con metotrexato.³⁷

ANTAGONISTAS DE LA INTERLEUCINA-1:

F. ANAKIRA

Es una forma recombinante no glicosilada del antagonista del receptor de interleukina 1 (IL-1Ra) humano que ejerce su acción de la misma forma que el antagonista endógeno y ha demostrado una eficacia marginal en la AR clásica pero que constituye el fármaco biológico de elección en la enfermedad de Still y otros síndromes autoinflamatorios.³⁴

Se administra por vía subcutánea a una dosis de 100 mg/día. Con frecuencia produce reacciones adversas en el sitio de inyección, generalmente, leves o moderadas, y durante el primer mes de tratamiento, con lo que es poco frecuente que requieran la suspensión del tratamiento.³⁴

Existe un incremento de infecciones graves, aunque no de tuberculosis o infecciones oportunistas. La asociación con anti-TNF incrementa aún más el riesgo de infección. Se han descrito casos de linfoma, pero de nuevo es difícil atribuirlos al tratamiento dado que el riesgo ya está aumentado por ser en la AR. Puede haber neutropenia, así como disminución de otras series hematológicas.

Su seguridad en el embarazo y lactancia no está establecida, como tampoco su uso en pacientes con linfoma, enfermedades linfoproliferativas y tumores sólidos.³⁴

ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI CD20:

G. RITUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, una molécula que se expresa en la superficie de las células B, pero no en células pre-B ni en células plasmáticas.³⁴ Fig. 51.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal IgG1, dirigido contra el receptor CD-20 presente en los linfocitos B. El anticuerpo corresponde a una inmunoglobulina IgG1 kappa, compuesta de una porción murina (cadenas ligera y pesada de la región variable) y una región constante humana.

El dominio Fab (murino) del Rituximab se une al antígeno CD20 de los linfocitos B, y el dominio Fc (humano) realiza las funciones efectoras del sistema inmune, con el fin de inducir la lisis de los linfocitos B (fig.52).¹⁸

El anticuerpo produce una depleción de células B y una disminución de autoanticuerpos (factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP).³⁴

Dada su utilización como fármaco de elección en el tratamiento del linfoma de células B, existe una amplia experiencia acumulada en su uso. Es conveniente vigilar los niveles de inmunoglobulinas periódicamente ya que la

disminución de IgM que parece asociarse a una mayor susceptibilidad a infecciones. Se debe evitar su uso durante el embarazo.³⁴

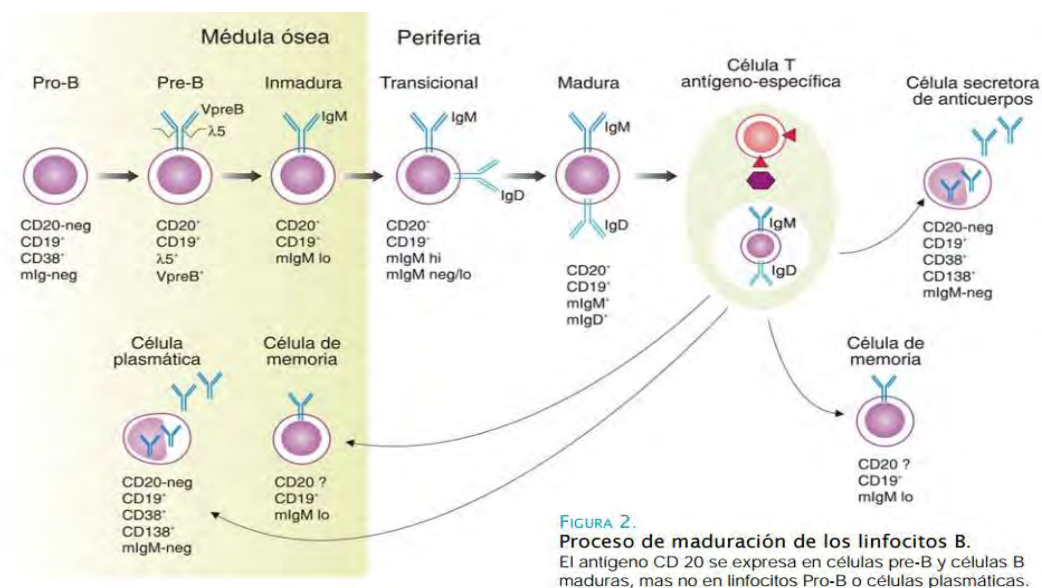


Fig.51. Proceso de maduración de los linfocitos B.¹⁸

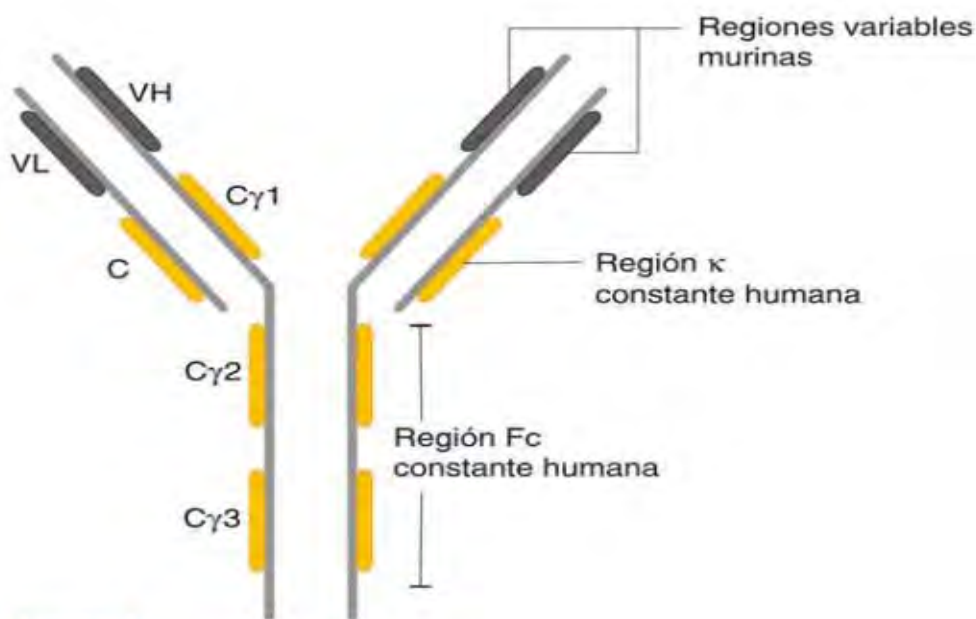


FIGURA 1.
Estructura del Rituximab.
Anticuerpo monoclonal quimérico, en donde su fracción Fab es murina y la fracción Fc es humana.

Fig.52. Estructura del rituximab.

PROTEÍNA DE FUSIÓN MODULADORA DE LA ACTIVIDAD DE LAS CÉLULAS T:

H. ABATACEPT

Es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del CTLA-4 humano y el fragmento Fc de la IgG1 humana. Se une de forma competitiva y con gran afinidad a CD80/86 evitando que estas moléculas se unan a CD28, y por tanto previene la activación de los linfocitos T.³⁴

Se puede usar en monoterapia o terapia combinada con otro FAME no biológico; la asociación de antibiótico y anti-TNF no incrementa la eficacia y aumenta el riesgo de efectos adversos, por lo que no deben utilizarse simultáneamente.³⁴

Los datos sobre su seguridad provienen sobre todo de los ensayos clínicos, no existiendo todavía datos de seguridad post-comercialización. El riesgo de infección está también incrementado, pero no parece haber un aumento de infecciones oportunistas ni mortalidad.³⁴

Existe una mayor tasa de infecciones y en general acontecimiento grave en pacientes con AR y enfermedad pulmonar obstructiva.³⁴

ANTAGONISTA DE INTERLEUCINA-6:

I. TOCILIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6) tanto en su forma soluble como ligado a la membrana celular, puede utilizarse en monoterapia o en combinación con MTX.

Los datos disponibles en cuanto a su seguridad son los que han arrojado los ensayos clínicos. Puede producir reacciones adversas infusionales y la tasa de infecciones es ligeramente superior a la que se produce con FAME tradicionales y muy similar a la que se produce con anti-TNF.

No se han descrito casos de tuberculosis. Puede producir neutropenia probablemente como consecuencia del aumento del pool de neutrófilos marginales. Otros dos efectos adversos reconocibles de este fármaco son la elevación de enzimas hepáticas y de las cifras de colesterol. Tanto la neutropenia como la elevación de enzimas hepáticas pueden manejarse con la disminución de la dosis en los casos leves/moderados y la suspensión del fármaco en los casos graves.³⁴

La indicación fundamental de estos agentes son las artropatías inflamatorias crónicas, entre ellas se incluyen la AR.³⁹

5.3.4. EFECTOS ADVERSOS Y MANIFESTACIONES ORALES DE LOS FAME BIOLÓGICOS.

Se mencionan los efectos adversos de los FAME biológicos y las manifestaciones orales desencadenadas por el uso de estos. Tabla 5.

FAME BIOLÓGICOS		
Principio activo	Efectos adversos	Manifestaciones orales
ADALIMUMAB Humira®	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento). Frecuentes: cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea. Poco frecuentes: Lupus eritematoso sistémico (LES), arritmia, tuberculosis, sepsis, leucopenia. Raros: insuficiencia cardíaca crónica, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno, agranulocitosis.	Frecuentes: Úlceras orales por virus de herpes. Poco frecuentes: Lesiones eritematosas, discoides y ulcerativas como manifestación inicial de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Estomatitis por leucopenia.
ETANERCEPT Enbrel®	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea. Frecuentes: alergia, autoanticuerpos. Poco frecuentes: infecciones graves, trombocitopenia, psoriasis.	Poco frecuentes: Sangrado de encías por trombocitopenia. Raros: Lesiones eritematosas, discoides y ulcerativas como manifestación inicial de Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Facultad de Odontología UNAM

	Raros: tuberculosis, lupus eritematoso sistémico.	
INFLIXIMAB Remicade®	Muy frecuentes: reacción infusional. Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea. Poco frecuentes: lupus eritematoso sistémico, tuberculosis, sepsis, leucopenia. Raros: insuficiencia cardíaca crónica, esclerosis	Frecuentes: Úlceras orales por virus de herpes. Poco frecuentes: Lesiones eritematosas, discoides y ulcerativas como manifestación inicial de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Estomatitis por leucopenia.
CERTOLIZUMAB PEGOL Cimzia®	Poco frecuentes: infecciones bacterianas, víricas; trastornos eosinofílicos, leucopenia; dolores de cabeza, alteraciones sensitivas; hipertensión; náusea, lupus eritematoso sistémico. Raros: hepatitis; exantema; pirexia, dolor, astenia, prurito, reacción en lugar de inyección.	Poco frecuentes: Estomatitis por leucopenia. Lesiones eritematosas, discoides y ulcerativas como manifestación inicial de Lupus Eritematoso Sistémico (LES).
GOLIMUMAB Simponi®	Frecuentes: edema, prurito y ardor en el sitio de inyección, infección del tracto respiratorio superior, infecciones bacterianas, infecciones víricas, bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales; anemia; depresión, insomnio; reacciones alérgicas, autoanticuerpos positivos; depresión, insomnio; mareo, cefalea. Poco frecuentes: hipertensión, prurito, rash, alopecia, dermatitis; pirexia, astenia. Raros: Pancitopenia	Raras: Úlceras orales por leucopenia. Sangrado de encías por trombocitopenia.
RITUXIMAB Mabthera®	Muy frecuentes: reacción infusional leve, infección respiratoria superior. Frecuentes: infección urinaria, hipercolesterolemia, migraña, parestesias. Poco frecuentes: reacción infusional grave, infecciones graves. Raros: enfermedad cardíaca grave.	No presenta.

ABATACEPT Orencia®	Muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: náuseas, herpes, infección respiratoria/urinaria. Poco frecuentes: cáncer de piel, psoriasis. Raros: septicemia.	Frecuentes: Úlceras orales por virus de herpes.
ANAKIRA Kineret®	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, cefalea. Frecuentes: neutropenia, infecciones graves.	Úlceras orales por neutropenia.
TOCILIZUMAB Roactemra®	Muy frecuentes: infección respiratoria superior. Frecuentes: hipercolesterolemia, herpes, elevación de transaminasas, hipertensión arterial, neutropenia. Poco frecuentes: hipertrigliceridemia, elevación de bilirrubina total.	Frecuentes: Úlceras orales por virus de herpes. Úlceras orales por neutropenia.

Tabla.5. Efectos adversos y manifestaciones orales de los FAME no biológicos. Adaptado de 34,

36, 37, 38, 44, 46

5.4. ELECCIÓN DEL FÁRMACO.

No hay ningún FAME que sea eficaz y seguro para todos los pacientes. La mayoría de los expertos inician el tratamiento con uno de los fármacos tradicionales como el metotrexato o la hidroxicloroquina. Estos fármacos son eficaces, generalmente bien tolerados, y sus perfiles de efectos adversos se conocen bien.

Si la respuesta a los fármacos tradicionales es insuficiente, pueden emplearse otros FAME más recientes como la leflunomida, la anakira y los inhibidores de FNT; adalimumab, etanercept e infliximab.³⁷

Si los fármacos elegidos resultan efectivos debe continuarse el tratamiento durante años, aunque ajustando las dosis. Si con estos fármacos en

monoterapia no se consigue el objetivo terapéutico el siguiente paso es utilizar una combinación de ellos.⁴⁵

Los tratamientos combinados son seguros y eficaces. En la mayoría de los casos se combina el metotrexato con otro FAME. Finalmente, si persiste la actividad se iniciará una terapia biológica.^{37, 42}

En los pacientes que no responden al tratamiento combinado con *metotrexato* más inhibidores de FNT, u otras combinaciones, puede intentarse el empleo de rituximab o abatacept.³⁷

Se muestra un esquema general del manejo de la AR (fig.53). De nuevo es necesario hacer hincapié en la necesidad de un diagnóstico o sospecha diagnóstica precoz, y en inicio del tratamiento con FAME desde el primer momento. En general, se considera que el metotrexato es el fármaco de elección en la AR de inicio, pero es igualmente aceptable iniciar el tratamiento con antipalúdicos o sulfasalazina en las formas más leves del espectro de la enfermedad, y directamente con tratamiento combinado en las formas más graves.³³

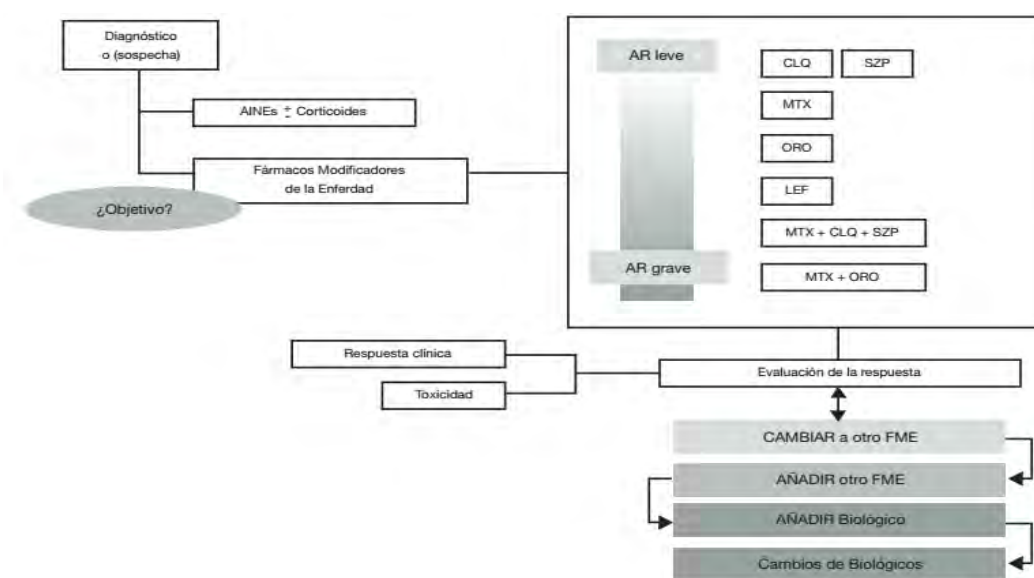


Fig.53. Manejo general de la artritis reumatoide.

6. MANIFESTACIONES ORALES POR LOS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD.

En el capítulo anterior se describieron las características de los dieciséis FAME prescritos en pacientes con artritis reumatoide. Así mismo se describieron sus efectos adversos y se mencionaron las manifestaciones orales que presenta cada medicamento. A continuación se describen tales manifestaciones y su manejo.⁵⁰

6.1. ESTOMATITIS AFTOSA RECIDIVANTE.

El único FAME que provoca estomatitis aftosa recidivante es el metotrexato, teniendo en cuenta que su principal mecanismo de toxicidad es la depleción de ácido fólico.⁴⁰

Las deficiencias de ácido fólico, vitamina B12 y hierro, han sido todas relacionadas con úlceras aftosas recidivantes crónicas.⁵⁰

I. Metotrexato: El metotrexato es un inmunomodulador y antimetabolito antagonista competitivo del ácido fólico que reduce las concentraciones de tetrahidrofolato, su forma activa actúa por inhibición de las enzimas dihidrofoloreductasa y timidilatosintetasa (fig.54) que son responsables de la síntesis de ácidos nucleicos, principalmente purinas, funcionando como citostático que inhibe la fase S del ciclo celular y es justo este mecanismo al que se atribuye la mayor parte de sus efectos adversos.⁵¹ Fig. 55.

Las manifestaciones orales se relacionan con mielotoxicidad debido a que las células de la médula ósea y el aparato gastrointestinal (incluida la mucosa oral) tienen un ciclo celular rápido, lo que las hace especialmente sensibles a la eliminación de bases por la alta demanda de ácido fólico.

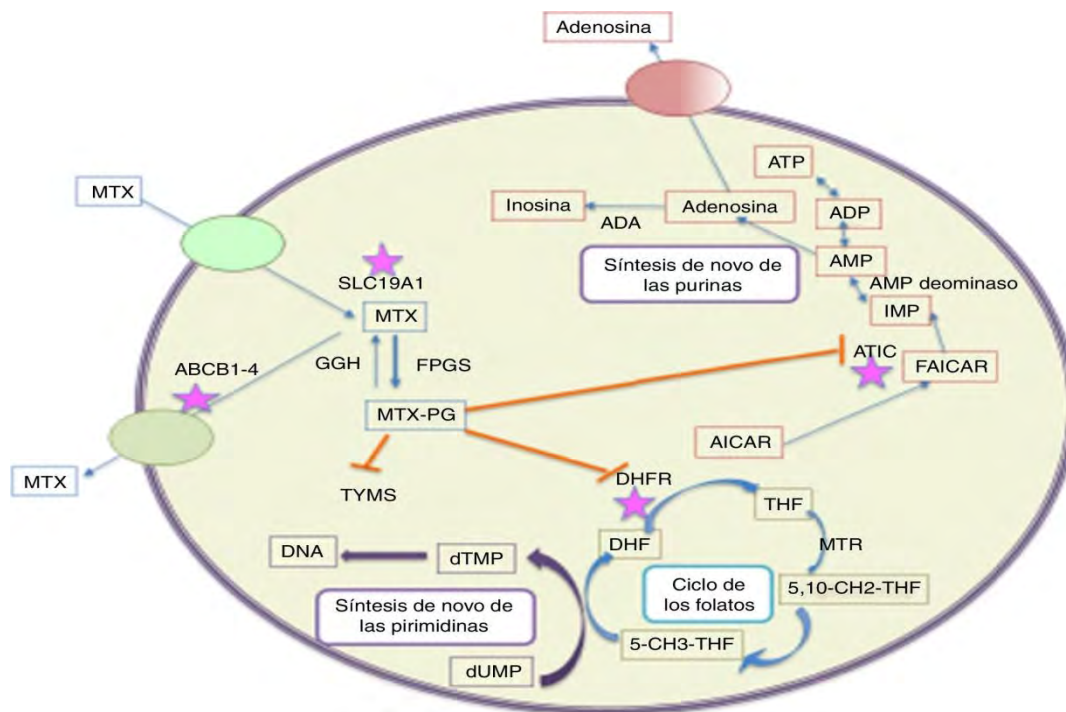


Fig.54. Metotrexato inhibiendo la síntesis de las purinas, síntesis de pirimidinas y el ciclo de los folatos.

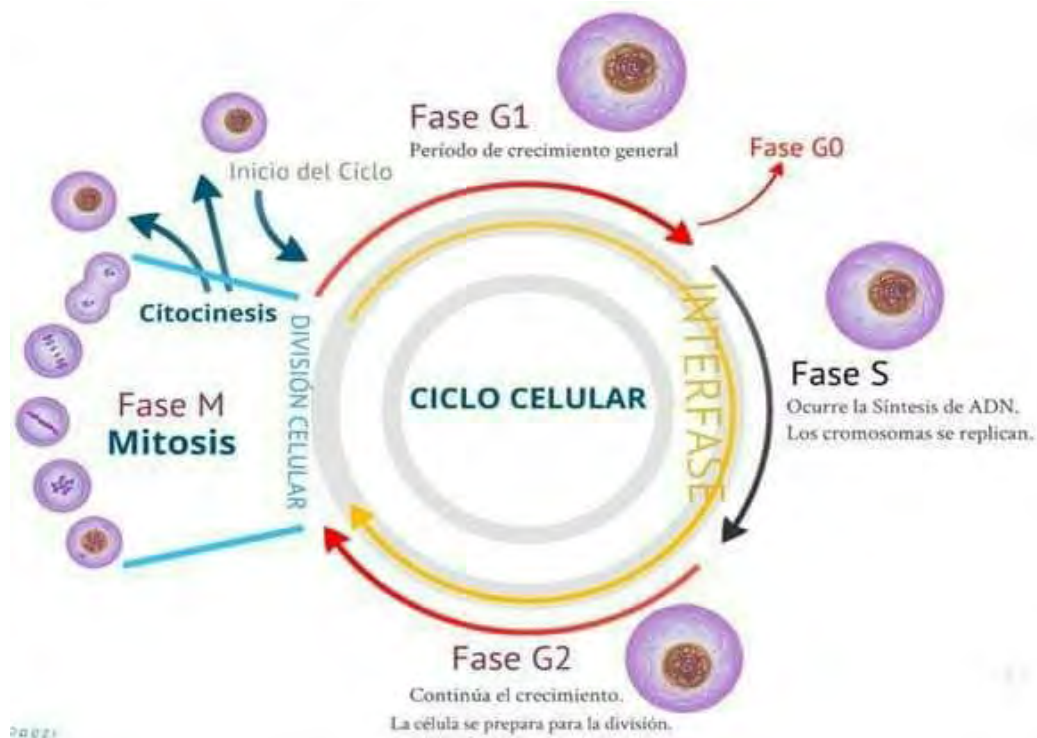


Fig.55. Representación esquemática de las fases del ciclo celular.⁵²

6.1.1. ESTOMATITIS AFTOSA MENOR.

Pequeñas úlceras superficiales y dolorosas de la mucosa oral glandular que aparecen con cierta frecuencia y episódicamente en brotes de una a cinco lesiones.⁵⁰

Clínica: Aparecen en episodios con presencia de menos de cinco úlceras a la vez, durando cada una de ellas entre 10 y 14 días. Las úlceras se localizan en la mucosa glandular respetando habitualmente las encías, el paladar duro y el dorso de la lengua. Las lesiones son redondas pero pueden ser elípticas si se localizan en una cresta o pliegue lingual. Son pequeñas, con un diámetro de 0.5mm a 1cm, superficiales, con bordes marcados y crateriforme, presentan una base blanco-amarillenta con un halo eritematoso en la mucosa circundante.⁵⁰ Fig. 56.

6.1.2. ESTOMATITIS AFTOSA MAYOR.

Una o dos grandes úlceras superficiales dolorosas, poco frecuentes, situadas generalmente en la mucosa labial y el paladar blando. La estomatitis aftosa mayor es rara, aunque representa la segunda forma más frecuente de EAR.⁵⁰

Clínica: Las lesiones son grandes, en comparación con las aftas menores, oscilando entre 5 y 20 mm o mayores en tamaño. Su número es escaso, generalmente una o dos a la vez y fundamentalmente en dos localizaciones: mucosa labial y área del paladar blando. Las lesiones son crateriformes, más profundas que las de la estomatitis aftosa menor y duran hasta 6 semanas.⁵⁰ Fig. 57.

Tratamiento: Los tratamientos se dirigen a reducir la intensidad y duración de cada episodio. El tratamiento más eficaz es la aplicación de corticoides tópicos. Se ha empleado la administración de agentes químicos cauterizantes o astringentes como polvo de aluminio o ácido bórico en polvo.



Fig.56. Aftas menores, pequeñas y redondeadas en el borde del labio inferior.⁵³



Fig.57. Afta mayor localizada en el paladar blando.⁵³

En los dos tipos de estomatitis aftosa el dolor es importante y dificulta la alimentación.⁵⁰

Los enjuagues antimicrobianos como la clorhexidina, alivian temporalmente a algunos pacientes, y empleados diariamente durante un brote, permiten alargar el tiempo de intervalo entre los episodios. A veces es necesario emplear anestésicos tópicos para permitir la ingesta suficiente de alimentos.⁵⁰

Además, durante el uso de metotrexato, se suma al tratamiento la administración de al menos 5mg a la semana de ácido fólico.⁴⁰

6.2. PIGMENTACIÓN DE MUCOSA BUCAL.

Pigmentaciones de causa medicamentosa o tóxica: El eritema pigmentario fijo es una farmacodermia particular que ocasiona lesiones pigmentadas de la piel y mucosas.⁵⁴

- II. **Cloroquina/hidroxicloroquina:** Los fármacos antipalúdicos como la cloroquina y la hidroxocloroquina, pueden inducir pigmentación mucosa que semeja un depósito de pigmento melánico, debido a la acumulación anormal de metabolitos de la droga, ya que tienen afinidad por los melanocitos o por la estimulación a la melanogénesis.⁵⁴ Fig.58. Los antipalúdicos tienen preferencia por el paladar, dando una coloración azul grisácea, pero bien las alteraciones pueden estar presentes en otras áreas de la cavidad oral.⁵⁴ Fig. 59.

Los antipalúdicos se acumulan en los organelos celulares con un pH ácido (lisosomas y aparato de Golgi), y al afectar al pH pueden inhibir la acción de ciertas enzimas (proteasas, catepsinas y fosfolipasas). Esto provoca distintos efectos, como las alteraciones ya mencionadas en la producción de melanina.⁴²



Fig.58. Pigmentación de la mucosa por depósito de cloroquina.⁵⁵

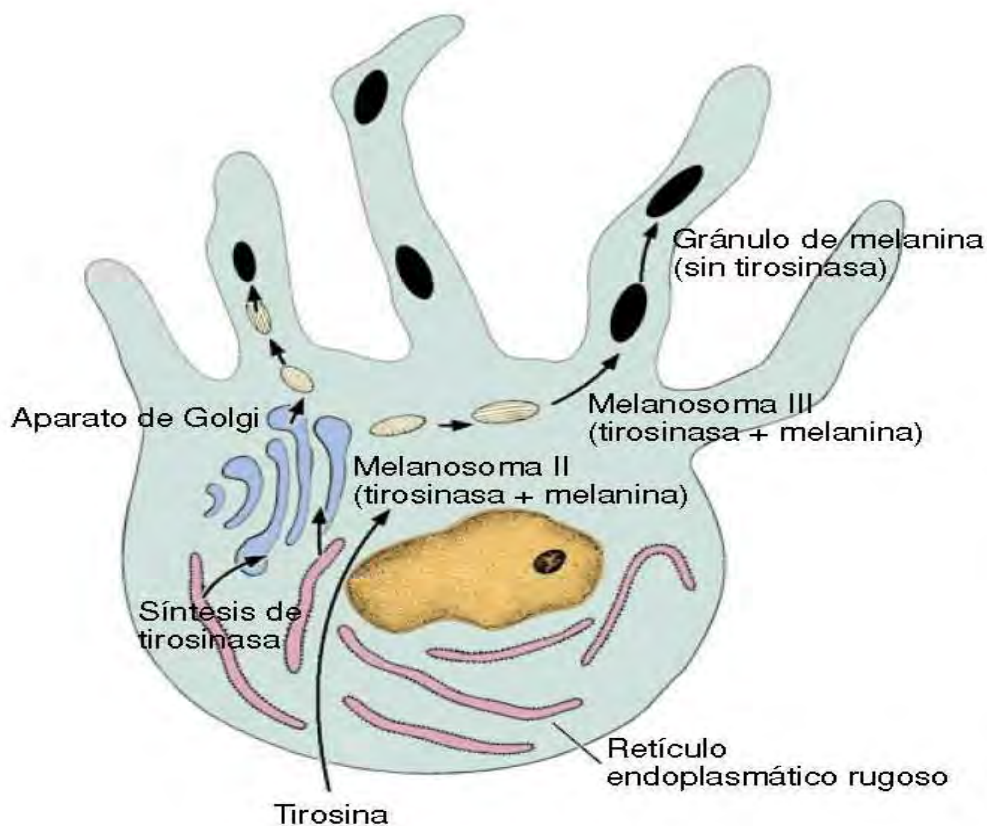


Fig.59. Esquema de un melanocito en proceso de melanogénesis.⁵⁶

La tirosinasa se sintetiza en el retículo endoplásmico y de ahí se pasa al aparato de Golgi, dónde se acumula en vesículas. Estas vesículas una vez libres en el citoplasma junto con las de tirosinasa, constituyen los melanosomas I. En estas vesículas se inicia la síntesis de melanina gracias a la acción de la tirosinasa sobre la tirosina. Las vesículas con tirosinasa y melanina son los melanosomas II y III. La etapa siguiente del proceso es la desaparición de la tirosina, constituyendo los gránulos de melanina, los cuáles, por medio de los melanocitos, se transfieren hacia los queratinocitos.⁵⁴

Tratamiento: Es característica la desaparición lenta de la coloración al suspender la droga.⁵⁴

6.3. HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR FÁRMACOS.

Aumento generalizado del componente fibroso de las encías en pacientes que han consumido durante largo tiempo fenitoína, ciclosporina o nifedipina.⁵¹

- III. **Ciclosporina:** La hiperplasia inducida por ciclosporina suele ser menos grave que la observada en fenitoína y nifedipina. Las encías pueden adquirir un aspecto multinodular o papilar. Al progresar el crecimiento gingival se forman pseudobolsillos periodontales alrededor de las coronas dentales. En el caso de la ciclosporina, se ha observado fibrosis en otros sistemas y órganos como el retroperitoneo y los riñones. La presencia de placa dental crónica e irritación gingival parecen aumentar la gravedad de la hiperplasia.⁵¹ Fig. 60.

La determinación cierta de un mecanismo patogénico en el agrandamiento inducido por ciclosporina, ha sido incierto a lo largo de los años, no se ha podido determinar de forma cierta su

mecanismo. Se ha descrito que el metabolito OL-17 de la ciclosporina podría interactuar con cierta subpoblación fenotípicamente distinta del fibroblasto gingival, desencadenando en el aumento de la síntesis de proteínas y proliferación celular. Estudios *in vitro* en fibroblastos humanos han ratificado una variedad de respuestas celulares individuales en su proliferación. Esta heterogeneidad fibroblástica también afecta la actividad sobre los tejidos de las colagenasas y metaloproteinasas.⁵⁷ Fig. 61.

Tratamiento: La mayoría de los pacientes no puede suspender su medicación, por lo que debe realizarse tratamiento local.



Fig.60. Agrandamiento gingival por ciclosporina.⁵⁸

A menudo son necesarias la gingivectomía y la gingivoplastia por motivos funcionales y estéticos, aun así los cambios fibróticos reaparecerán lentamente. Dado que la tasa de recurrencia se acelera si se acumulan placa y cálculo dental, son imprescindibles una profilaxis dental regular y estrictos cuidados diarios.⁵⁰

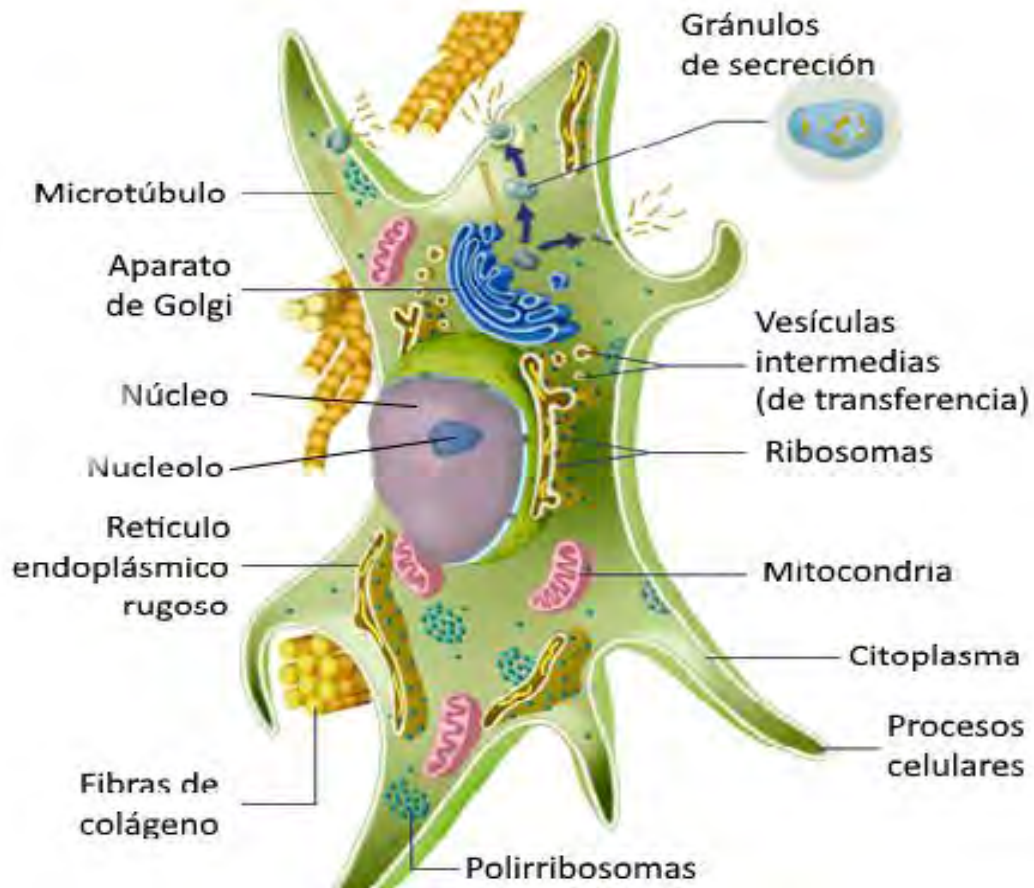


Fig.61. Estructura de un fibroblasto humano.⁵⁹

6.4. ALTERACIONES DEL GUSTO.

Existen muchas causas que afectan la percepción y sensibilidad gustativa. Podemos clasificar los desórdenes gustativos en cuatro tipos:

Ageusia: Imposibilidad para detectar cualitativamente todas (ageusia total) o algunas de las modalidades gustativas (ageusia parcial). Estas pueden ser provocadas por un traumatismo craneal, cirugía en alguna vía aferente, medicamentos o radioterapia.

Hipogeusia: Disminución de la sensibilidad gustativa. Se puede observar en casos similares a los de ageusia. Sin embargo existen otras condiciones que

también la puede provocar como el cigarrillo, edad alteraciones olfatorias y salivales, entre otras.

Disgeusia: Distorsión en la percepción del gusto normal (por ejemplo, presencia de un gusto desagradable cuando normalmente es percibido como agradable) o la presencia de sensación gustativa en ausencia de estímulo (fantogeusia). Las causas pueden incluir desordenes nutricionales, efectos farmacológicos, enfermedad hepática crónica, radioterapia de cabeza y cuello, por nombrar algunas.

Agnosia gustativa: Imposibilidad de reconocer una sensación gustativa, a pesar de que el procesamiento gustativo, lenguaje y funciones intelectuales generales se encuentren intactas. Pueden afectarse el umbral de percepción o la discriminación de los sabores básicos.⁶⁰

IV. D-Penicilamina: La D-penicilamina, un agente quelante del zinc que estimula su eliminación por la orina. Uno de los signos evidentes de la deficiencia severa de zinc son alteraciones de la agudeza del gusto.⁶¹ Fig. 62.

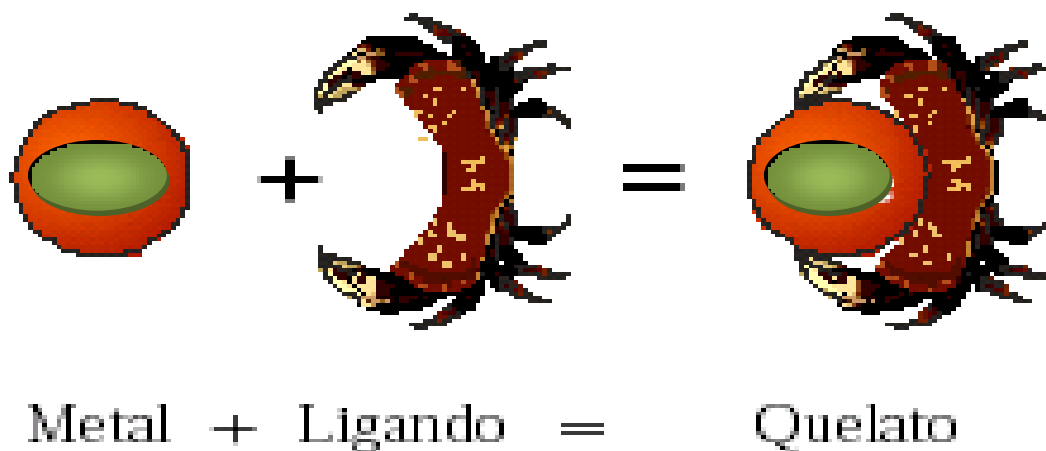


Fig.62. Representación esquemática del fenómeno de quelación, en donde el metal es el zinc, el ligando es la D-penicilamina y el resultado es un quelato; la unión del metal con el ligando.⁶²

TRATAMIENTO: Por vía oral, 1 mg x kg x día durante 6 meses. Dosis hasta 50 mg de zinc elemental 3 veces al día pueden ser administradas en casos necesarios.

Por vía parenteral I.V en forma de sulfato o cloruro de zinc pueden ser administrados a una dosis de 6,5 mg de zinc elemental al día (100 micro-moles). De ser necesarias dosis mayores o por periodos de tiempo prolongados se afectaría la respuesta inmune.⁶¹

6.5. LEUCOPENIA.

Aunque las leucopenias pueden asociarse con una disminución global de los leucocitos, generalmente suelen deberse a una menor capacidad de generar neutrófilos. Así, la forma más frecuente de leucopenia es la agranulocitosis o neutropenia.

Agranulocitosis: Disminución importante del número de granulocitos circulantes, especialmente neutrófilos, por diversas causas. En la práctica, el término hace referencia a una disminución de leucocitos polimorfonucleares o neutrófilos (neutropenia). La causa más frecuente de agranulocitosis son los agentes quimioterápicos que detienen el ciclo celular o interfieren con el ensamblaje del huso mitótico.

Clínica: Cuando los fármacos tóxicos para la médula ósea superan el umbral tóxico y el recuento de leucocitos desciende bruscamente, se desarrollan numerosas úlceras orales. Las úlceras pueden ser similares a las de la estomatitis aftosa y pueden localizarse en cualquier parte de la mucosa oral. Cuando en una agranulocitosis se desarrollan úlceras profundas, el pronóstico es extremadamente grave, siendo inminente una infección potencialmente mortal.⁵⁰ Fig. 63

Tratamiento: Antes de comenzar el tratamiento debe identificarse la causa de la agranulocitosis.⁵⁰



Fig. 63. Ulceración agranulocítica de encía y mucosa bucal.⁵⁰

Si se identifica una neutropenia provocada por fármacos debe suspenderse la droga de manera inmediata. El médico evaluará si se requiere prescribir dosis altas de antibióticos de amplio espectro para evitar infecciones diseminadas y el riesgo de muerte del paciente. Se puede emplear amikacina, 500 mg cada 12 horas.⁶³

El mecanismo de acción de los siguientes fármacos asociados con la disminución de leucocitos fue descrito en el capítulo anterior, pero ésta disminución se debe a la inhibición indirecta que tienen sobre las células leucocitarias.

- ❖ **Leflunomida**
- ❖ **Azatriopina**
- ❖ **Adalimumab**
- ❖ **Infliximab**

-
- ❖ **Certolizumabpegol**
 - ❖ **Golimumab**
 - ❖ **Anakira**
 - ❖ **Tocilizumab**

6.6. TROMBOCITOPENIA.

Es un trastorno plaquetario que presenta disminución del número de plaquetas circulantes que puede deberse a diversos factores. La causa más frecuente de trombocitopenia es la administración de fármacos citotóxicos.⁵⁰

Hemorragias gingivales: Los pacientes pueden presentar hemorragias gingivales espontáneas. Estas hemorragias no son asociadas a placa dentobacteriana sino al trastorno de la hemostasia.⁵⁰

Tratamiento: El primer paso para tratar este tipo de conteo bajo de plaquetas es dejar de usar el fármaco que puede estar causando el problema.

Los siguientes FAME producen trombocitopenia como efecto adverso debido a la lesión mecánica que estos fármacos provocan en las plaquetas.

- ❖ **Leflunomida**
- ❖ **Azatriopina**
- ❖ **Golimumab**

Para los pacientes que tienen sangrado potencialmente mortal, los tratamientos pueden abarcar terapia de inmunoglobulina por vía intravenosa (IGIV), intercambio del plasma (plasmaféresis), transfusiones de plaquetas.⁵⁰

63

6.7. ESTOMATITIS POR VIRUS DE HERPES.

Las infecciones herpéticas están originadas por el virus de herpes simple (VHS), del que se conocen los tipos I y II.

El VHS tipo I es responsable de un gran número de estados patológicos que afectan la piel y las mucosas, entre ellas la gingivostomatitis herpética aguda (GEHA), en cuya patogenia se involucran mecanismos de naturaleza inmunológica. Las enfermedades herpéticas son, por lo general, recurrentes, debido a la persistencia latente del virus integrado en el genoma de las células del huésped.⁶⁴

Las recurrencias del VHS pueden desencadenarse por múltiples factores, pero siempre se producen coincidiendo con una alteración transitoria del estado inmunitario del huésped. La reactivación del virus en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH-SIDA) y en aquellos sometidos a radioterapia por cáncer de cuello o cabeza, puede constituir una evidencia indirecta de la participación de los mecanismos inmunológicos en la patogenia de la enfermedad. Parece ser que la alteración de la inmunidad celular desempeña un papel más importante en la reactivación del virus que los defectos de la inmunidad de anticuerpos.⁶⁴

CLÍNICA:

Herpes intraoral recidivante: Presentación episódica de un cúmulo intraoral de úlceras punteadas superficiales sintomáticas, localizadas por lo general, aunque no de forma exclusiva, sobre la mucosa que recubre los agujeros palatinos mayores. Los virus se hallan inactivos en los ganglios que inervan la cavidad oral y se activan ante diversos factores internos y externos.⁵⁰ Fig. 64.

El mecanismo de acción de los siguientes fármacos asociados con úlceras orales por virus de herpes fue descrito en el capítulo anterior, pero ésta asociación se debe a la inmunosupresión de los leucocitos que éstos fármacos provocan. Al verse afectadas las células de este linaje, es de esperarse que infecciones como herpes simple se manifiesten en la cavidad oral.

-
- ❖ **Adalimumab**
 - ❖ **Infliximab**
 - ❖ **Abatacept**
 - ❖ **Tocilizumab**

6.8. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES).

LES es un modelo de enfermedad multifactorial donde pueden jugar un rol de repercusión variable factores genéticos, hormonales y ambientales. La mayor proporción de pacientes con este padecimiento presenta elevación de anticuerpos anti-nucleares (ANA), los cuales pueden acompañar a otros procesos inmunológicos.⁶³

Es frecuente que exista LES en asociación de ulceraciones orales sin área específica preferente, que tienden a formar cicatriz o deformación. Lesiones cutáneas discoides se pueden presentar en labios de manera focal o asociadas a las lesiones de la región malar.⁶³ Fig. 65.

Tratamiento: Se sugiere el uso de esteroides para aplicación tópica.⁶³

Se desconoce la etiología de LES, pero los FAME relacionados con su aparición, aunque de manera poco frecuente son:

- ❖ **Adalimumab**
- ❖ **Infliximab**
- ❖ **Certolizumabpegol**
- ❖ **Etanercept**

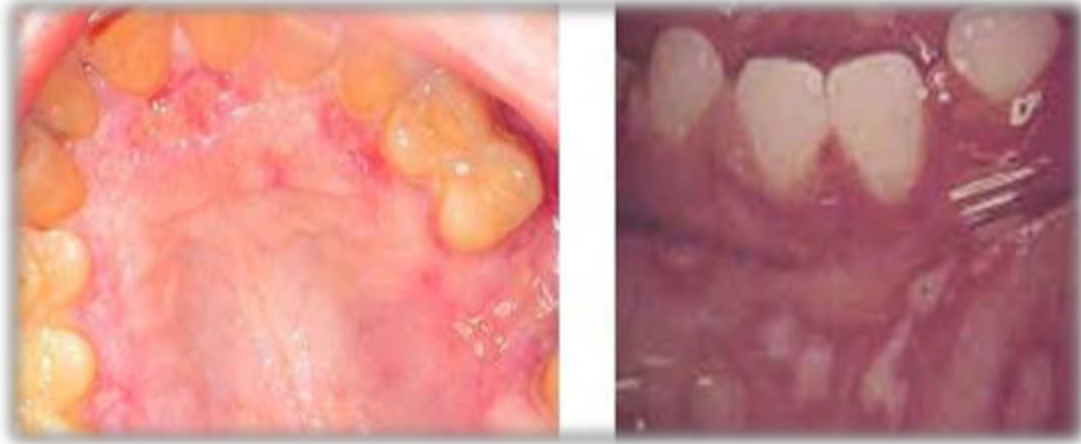


Fig. 64. a)Úlceras por virus de herpes en paladar. b) Úlceras por virus de herpes en mucosa labial (b).⁶⁵



Fig. 65. a) LES. Lesiones erosivas en paladar. b) Lesión ulcerativa en reborde labial (b).⁶⁶

7. PROBLEMAS ESTOMATOLÓGICOS PRESENTES EN ARTRITIS REUMATOIDE NO RELACIONADOS A LA PRESCRIPCIÓN DE FAME.

Las enfermedades reumáticas pueden manifestarse con alteraciones de la condición bucal, además de las presentaciones clínicas peculiares a cada morbilidad.⁶⁷

La cavidad oral presenta diversas funciones, con una interacción y equilibrio entre todas las estructuras orales. La mucosa oral presenta características morfofisiológicas diferentes, dependiendo de su localización. Las glándulas salivales y los dientes, cuando se alteran, ocasionan modificaciones en las funciones. Así, el diagnóstico de una serie de desórdenes orgánicos se encuentra íntimamente asociado con manifestaciones orales.⁶⁷

El estado de la salud oral proporciona evidencias sobre el comportamiento sistémico del paciente. Los tejidos orales están en un directo contacto físico con el cuerpo, relacionándose a través de la sangre, sistema linfático y nervioso. Influencias sistémicas, inmunológicas y psicológicas están en equilibrio con la salud oral y estado general del individuo, por lo que manifestaciones orales pueden surgir como primeras señales de un desorden sistémico.⁶⁷

En enero del 2000, la Organización Mundial de la Salud declaró la década 2000-2010 como la "Década de los huesos y las articulaciones". En gran parte debido a las enfermedades reumáticas, alcanzando casi el 32% de la población y predilección por el sexo femenino. El aumento de la incidencia de estas enfermedades musculoesqueléticas se describe como preocupante en razón al alto costo que estas enfermedades generan a los sistemas de salud.⁶⁷

Los pacientes reumáticos pueden tener progresión acelerada de enfermedades periodontales. El término "enfermedades reumáticas" es muy amplio y engloba alrededor de 120 enfermedades, siendo la artritis reumatoide una de las principales.⁶⁷

7.1. PERIODONTITIS.

Hoy en día se ha incrementado el número de estudios de evaluación de la existencia de una asociación entre la periodontitis y AR. Se sugiere que los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de desarrollar periodontitis y tienen una alta pérdida de dientes en comparación con individuos sanos. Aunque actualmente no hay explicación clara para justificar la simultaneidad entre la enfermedad periodontal y la AR.⁶⁷

La asociación entre la periodontitis y AR se muestra significativa. Esta relación se explica por el hecho de que la liberación continua de productos bacterianos subgingivales resultados en la producción de altos niveles de citoquinas pro-inflamatorias que alcanzan el torrente sanguíneo, proporcionan la aparición de complicaciones sistémicas inflamatorias tales como AR. Además, se sabe que *Porphyromonas gingivalis* (Pg), periodontopatógeno fundamental, puede estar asociado con la causa o perpetuación del cuadro clínico de AR, ya que ésta es la única procariota capaz de expresar la enzima peptidilargininadeiminasa (PAD) que cuando se libera en la bolsa periodontal, puede difundir al movimiento articular sinovial.⁶⁷

Las *P.gingivalis* pueden provocar el cambio de arginina a citrulina al inducir la estructura de algunos aminoácidos en huéspedes susceptibles de manera genética. A esto se le llama citrulinización, fenómeno que despierta una respuesta autoinmunitaria, donde elementos que de forma usual son reconocidos como propios (autoantígenos), pasan a ser transcritos como extraños; por lo que al inicio se produce una respuesta regulada por

anticuerpos anti-CCP, (anti-péptido cíclico citrulinado); de ésta se inicia el daño articular en cartílago, ligamentos y hueso subcondral.⁶³

Dado que la *P.gingivalis* es un periodontopatógeno específico, la AR pudiera ser modificada en la medida que esta bacteria sea controlada.⁶³

Manejo odontológico: En pacientes con caries, gingivitis o periodontitis se deben establecer procedimientos específicos para eliminar focos inflamatorios e infecciosos; así como controlar o remitir al paciente al especialista, cuando existan gingivitis o periodontitis en cualquiera de sus etapas.⁶³ Fig. 66.

Como ha quedado esclarecido, existe una manifiesta asociación entre la presencia bacteriana y el inicio o avance de la AR, por lo que el control periodontal es ineludible e inexcusable por el odontólogo o el periodoncista.⁶³



Fig. 66. Periodontitis; presencia de cálculo dental, inflamación y sangrado gingival. Ausencia de molares.⁶⁸

7.2. SÍNDROME DE SJÖGREN.

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica caracterizada por la infiltración linfocítica y la destrucción progresiva de las glándulas exocrinas. Sin embargo, el proceso inflamatorio puede afectar cualquier órgano. Puede ocurrir en todos los grupos de edad y es rara en niños. Afecta principalmente a mujeres durante la quinta y sexta década de vida. No hay sustancia química conocida o factores ambientales que estén implicados en la patogénesis del síndrome de Sjögren.⁶⁷

Aunque la patogenia del SS sigue siendo indefinida, está implicada la activación aberrante de linfocitos tanto T como B.

La disminución característica de las lágrimas y la saliva se debe a la infiltración linfocítica y la fibrosis de las glándulas salivales y lagrimales. El infiltrado contiene predominantes linfocitos T cooperadores CD+4 activados y algunos linfocitos B, además de células plasmáticas. Aproximadamente el 75% de los pacientes tienen factor reumatoide, tengan o no AR simultáneamente. Se detecta ANA en el 50 al 80% de los pacientes. Como en otras enfermedades autoinmunitarias, el SS se asocia, aunque débilmente, a determinados alelos HLA.²³

Aparece como trastorno aislado (forma primaria), también conocido como síndrome seco, o con más frecuencia asociado a otras enfermedades autoinmunitarias (forma secundaria). De los trastornos asociados, la AR es la más frecuente.²³

Dentro de los síntomas orales, se destaca la xerostomía como principal síntoma; atrofia papilar, mucosa oral eritematosa y sensible, queilitis angular, y hay aumento del tamaño de las células parótidas en la mitad de los pacientes, el cual aumenta durante el curso de la enfermedad. Un síntoma extraoral bastante característico es la queratoconjuntivitis, que produce visión

borrosa y acumulación de secreciones espesas en el saco conjuntival. La sequedad de la mucosa nasal, la epistaxis, las bronquitis recurrentes y la neumonitis son otros síntomas.^{23, 69} Fig. 67 y 68.

Existe la hipótesis de que las enfermedades periodontales y los cambios en la mucosa oral pueden ser provocadas por la falta o incluso ausencia de elementos de defensa importantes en el contenido de la saliva oral. El flujo salival disminuido contribuye al aumento de la proporción de *S.mutans*, lactobacilos y *cándida*. Manchas eritematosas son comunes en la cavidad oral y se asocian con el sobrecrecimiento de *cándida albicans*.⁵⁰

Una de las principales consecuencias de la xerostomía es la gran frecuencia de caries radicular, generalmente en la unión amelocementaria (UAC), en las caras vestibulares de los dientes.⁵⁰



Fig. 67. Cavidad oral con resequedad.⁶⁹



Fig.68. Quelitis angular por resequedad.⁷⁰

Manejo odontológico: No existe tratamiento eficaz para el SS. Desgraciadamente la sequedad empeora progresivamente, aunque, algunos pacientes conservan cierto grado de secreción. El desarrollo y la progresión de la caries radicular pueden minimizarse mediante la aplicación de geles tópicos de flúor y una meticulosa higiene oral. Se pueden emplear sustitutos de saliva para aliviar la sequedad. La pilocarpina y dispositivos estimuladores

transmucosos pueden estimular la secreción en los pacientes que conservan cierta funcionalidad. El SS secundario, con sus colagenopatías acompañantes requerirá a menudo tratamiento adicional, incluidos agentes inmunosupresores.⁵⁰

7.3. ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR.

El porcentaje del compromiso de la Articulación Temporomandibular (ATM) en la AR resulta controversial. Algunos autores reportan un 20%, mientras que otros comunican rangos que van desde el 40% al 80% dependiendo del grupo estudiado. Se estima en un 1% la prevalencia a nivel mundial. Las mujeres se afectan con una frecuencia de 3:1 en relación a los hombres.

En relación a los Trastornos Temporomandibulares (TTM), es un término que agrupa un número de problemas clínicos que involucran la ATM, musculatura masticatoria, o ambas, son un grupo de trastornos relacionados con el sistema masticatorio que tienen muchas características en común. El compromiso de la AR en la ATM clínicamente produce un dolor sordo en la región preauricular durante la función, dolor a la palpación, rigidez matutina, chasquidos, crepitación y disminución de la fuerza de masticación. Otros síntomas presentes a menudo son sensibilidad e hinchazón sobre el área de la ATM.

Los síntomas generalmente son de naturaleza transitoria, y sólo un pequeño porcentaje de pacientes con artritis de las ATM experimentará una incapacidad significativa en forma permanente. Los más consistentes hallazgos clínicos incluyen dolor a la palpación de las articulaciones y limitación en la apertura. La crepitación también puede ser evidente. Funcionalmente, el movimiento de la articulación como el que se realiza en la masticación o al hablar, causa dolor y puede estar limitado por la rigidez.⁷²

Manejo odontológico: Es muy conveniente valorar la posible afección de la ATM en AR para la consulta dental. Si está presente puede significar una limitación operatoria para algunos procedimientos que impliquen la necesidad de aperturas amplias o prolongadas. El grado de limitación motora general influye en las decisiones respecto al número y extensión de las citas. Se deben considerar los momentos de descanso durante la consulta.⁶³

CONCLUSIONES.

Las manifestaciones orales ocasionadas por fármacos, muchas veces son la causa de abandono del tratamiento debido a lo incómodas y dolorosas que puedan llegar a ser. No se debe subestimar el impacto que éstas puedan tener sobre la vida del paciente, por ello es necesario su adecuado manejo en cada caso de manera particular.

El metotrexato es considerado la mejor opción para comenzar un tratamiento con FAME debido a sus escasos efectos adversos, ya que aunque es común la presencia de estomatitis aftosa ocasionada por su uso, es posible prevenirla, controlarla e incluso eliminarla con la adecuada suplementación de ácido fólico. Por esto es importante que el médico haga énfasis al paciente en la importancia que tiene el ácido fólico durante su tratamiento con metotrexato.

No existe una diferencia significativa entre los diferentes tipos de FAME biológicos que indique que uno sea superior a otro en cuanto a eficacia y seguridad, más bien dependerá de la reacción que tenga cada uno en el paciente.

La mayoría de las manifestaciones orales no son ocasionadas directamente por los FAME como en el caso de la pigmentación por los antipalúdicos hidroxiclороquina y cloroquina, sino más bien son manifestaciones secundarias a alteraciones sistémicas que realmente son ocasionadas por este tipo de fármacos. No se debe pasar por alto la presencia de alteraciones orales mientras el paciente está en tratamiento con algún FAME, ya que en los casos como las leucopenias, puede que el paciente no lleve a cabo las debidas monitorizaciones y las manifestaciones orales pueden ser las indicadoras de que hay problemas con las defensas del cuerpo, previniendo así infecciones que pueden llegar a ser mortales para el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Latarjet M, Ruíz Liar A. Anatomía humana. 4ª ed. Argentina: Panamericana; 2004. 3-15 p.
2. Moore KI. Anatomía con orientación clínica. 6ª ed. Barcelona: WoltersKluwer; 2010. 19-28 p.
3. Figura 1: Imagui (internet). Los huesos del cuerpo humano explicación para niños; (citado el 3 de febrero 2017 a las 21:49 h). Disponible en: <http://www.imagui.com/a/los-huesos-del-cuerpo-humano-explicacion-para-ninos-cLLrkBLzb>
4. Figura 4: Pinterest (internet). El catálogo global de ideas; (citado el 3 de febrero 2017 a las 22:00 h). Disponible en: <https://es.pinterest.com/pin/326581410459482964/>
5. Figura 5: Orthoinfo (internet). Reemplazo total de rodilla; (citado el 3 de febrero 2017 a las 22:20 h). Disponible en: <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=a00485>
6. Figura 6: Prezi (internet). Artrología; (citado el 3 de febrero 2017 a las 22:45 hrs.). Disponible en: <https://prezi.com/aw6nbrund2fm/artrologia/>
7. Figura 7: Ecured (internet). Articulación coxofemoral; (citado el 3 de febrero 2017 a las 23:33 h). Disponible en: https://www.ecured.cu/Articulaci%C3%B3n_coxofemoral
8. Figura 8: Anatomía humana (internet). Descripción articular del miembro superior; (citado el 4 de febrero 2017 a las 00:15 h). Disponible en: <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/efi/modulo4.html>
9. Figura 9: Anatolandia (internet). Anatomía humana general; (citado el 4 de febrero a las 10:12 h). Disponible en: <http://www.anatolandia.com/2015/08/el-sistema-esqueletico-tejido-oseo.html>
10. Junqueira LC, Carneiro J. Histología básica texto y atlas. 12ª ed. Barcelona. Panamericana; 2015. 119-125 p.

11. Figura 10: Tejido muscular y cartilaginoso (internet); (citado el 4 de febrero a las 10:25 h). Disponible en: <http://tejmuscularycart-histo.blogspot.mx/>
12. Figura 11: Emaze (internet). Desarrollo del cráneo; (citado el 4 de febrero 2017 a las 12:07 h). Disponible en: [https://www.emaze.com/@ACORTLZW/Desarrollo-del-cr%C3%A1neo--\(Embriolog%C3%ADa\)](https://www.emaze.com/@ACORTLZW/Desarrollo-del-cr%C3%A1neo--(Embriolog%C3%ADa))
13. Moor KL, Persaud TUN, Torchia MG. Embriología clínica. 9ª ed. España. Elsevier; 2013. 346-350 p.
14. Figura 12: Anatomía y fisiología (internet). La unidad entre forma y función; (citado el 5 de febrero 2017 a las 2:33 h). Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/>
15. Montalvo Arenas CE. Tejido cartilaginoso (trabajo académico en internet). Universidad Nacional Autónoma de México: Facultad de medicina; 2010. (Citada 5 de febrero 4:06 h). 8 p. Disponible en: http://histologiaunam.mx/descargas/ensenanza/portal_recursos_linea/apuntes/2010TEJIDO_CARTILAGINOSO.pdf
16. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL. Harrison; Principios de medicina interna. 19ª ed. México. MacGraw-Hill interamericana; 2012. (citado 6 de febrero 2017 a las 8:45 h). Cap. 314, 315, 321. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=865>
17. Figura 17: Qiagen (internet). Toll-LikeReceptors and InnateImmunity; (citado el 8 de febrero 2017 a las 2:17 h). Disponible en: <http://www.sabiosciences.com/pathwaymagazine/pathways7/toll-like-receptors-and-innate-immunity.php>
18. Anaya JM, Shoenfeld Y, Correa P.A. Inmunidad y enfermedad autoinmune. 1ª ed. Colombia. Corporación para investigaciones biológicas; 2005. (citado el 9 de febrero 2017 a las 17:03 h). 21-120 p. Disponible en https://www.researchgate.net/profile/Juan-Manuel-Anaya/publication/276409401_Autoinmunidad_y_Enfermedad

Autoimmune/links/555899cc08aeaaff3bf98844/Autoinmunidad-y-Enfermedad-Autoimmune.pdf

19. Figura 18: ClinicalMicrobiologyReviews (internet). Salmonella entericaSerovarTyphimuriumSkills To Succeed in the Host: Virulence and Regulation: (citado el 11 de febrero 2017 a las 6:32 h). Disponible en: <http://cmr.asm.org/content/26/2/308/F3.expansion.html>
20. Figuras 26 y 27: Enfermedades autoinmunitarias (internet). (Citado el 11 de febrero 2017 a las 6:35 h). Disponible en: http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo6/tema02_enfermedades/02tolerancia.htm
21. Figura 29: EMEI (Internet). HS-IV: Reacciones de hipersensibilidad tipo IV: (Citado el 11 de febrero 2017 a las 6:44 h). Disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/hsiv-reacciones-hipersensibilidad-tipo-iv/>
22. Turrión Nieves A, Martín Holguera R, Pérez Gómez A, Álvarez de Mon-Soto M, Artritis reumatoide, Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Volume 12, Issue 28, March 2017, Pages 1615-1625, ISSN 0304-5412, <http://doi.org/10.1016/j.med.2017.02.010>. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541217300434>
23. Robbins, SL, Cotran, RS, Kumar V; Patología estructural y funcional. 7ª ed. Madrid. Elsevier. 2010. 1237-1241p.
24. Figura 30: Mercola (internet). Artritis reumatoide enfermedad más debilitante de lo que se creía. (Citado el 16 de febrero 2017 a las 15:09 h). Disponible en: <http://espanol.mercola.com/boletin-de-salud/tratamiento-para-la-artritis-reumatoide.aspx>
25. Figura 31: Raliga (internet). Reumatoide Artritis. (Citado el 16 de febrero 2017 a las 16:40 h). Disponible en: <http://www.raliga.be/content/wat-reumato%C3%AFde-artritis-ra>

26. Figura 32: Lecciones de anatomía patológica (internet). Artritis reumatoide. (Citado el 16 de febrero a las 16:55 h). Disponible en: http://publicacionesmedicina.uc.cl/AnatomiaPatologica/11Enf_mesenquima/11artritis.html
27. Figura 33 y 34: Fondo de imagen (internet). Sociedad española de reumatología. (Citado el 16 de febrero 2017 a las 17:17 h); Disponible en: <http://fondodeimagen.ser.es/GaleriaImagenes.aspx?ind=33>
28. Figura 35: Castañeda S, Martínez Calatrava MJ, Herrero Beaumon G. Disyuntivas en el tratamiento de la artritis reumatoide: razones para el uso de abatacept. Revista clínica española (internet). 2011 sep. (citado 17 feb 2017 a las 18:39 h); 2012;212:244-54. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es/disyuntivas-el-tratamiento-artritis-reumatoide/articulo/S0014256511005145/>
29. Figura 36: Medicina interna (internet). Artritis reumatoidea. (Citado el 17 de febrero 2017 a las 18:45 h); Disponible en: <https://medicinainterna.wikispaces.com/Artritis+Reumatoidea>
30. Figura 37: Instituto Ferran (internet). Artritis psoriásica. (Citado el 17 de febrero 2017 a las 18:52 h); Disponible en: http://www.institutferran.org/art_psoriasica.htm
31. Figura 38: Osteomuscular (internet). Artropatías. (Citado el 17 de febrero 2017 a las 18:57 h); Disponible en: <http://osteomuscular.com/TOBILLO%20Y%20PIE/artroptobillo.html>
32. Figura 39: Cañete Crespillo JD et al. Angiogénesis en la sinovitis reumatoide. Revista española de reumatología (internet). 2004 abril. (Citado el 17 de febrero a las 19:01 h): 31:173-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-angiogenesis-sinovitis-reumatoide-13061560>
33. Hernández García C, Martínez Prada C. Uso de los fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. Inf Ter Nac Salud (Internet). 2009. (Citado el 20 de febrero 2017 a las 20:33 h).

- 33:99-109. Disponible en:
https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol33_4FarmacosArtritisReu.pdf
34. Aspectos de seguridad de los fármacos en la artritis reumatoide. Infac. (Internet). 2010. (Citado el 20 de febrero 2017 a las 21:09 h). Disponible en:
http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v18_n8.pdf
35. Blanco FJ, Ballina J, Cabonell J et al. Estudio descriptivo de la utilización de los FAMES en los pacientes con artritis reumatoide o artritis persistente que inician tratamiento farmacológico en España. (ESTUDIO FIRST). Reumatol Clin (internet). 2011 Abril. (Citado el 20 de febrero 2017 a las 23:21 h).7:88-93. Disponible en:
<http://www.reumatologiaclinica.org/es/estudio-descriptivo-utilizacion-los-fames/articulo/S1699258X10001087/>
36. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5ª ed. España. Elsevier; 2004. 255-258 p.
37. Michelle AC, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Farmacología. 5ª ed. LWW; 2012. 540-544 P.
38. Katzung Bertram G, Masteis SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 11ª ed. Mc Graw-Hill; 2010. 628-634 p.
39. Ubeira Bao B, Méndez Fabeiro MI, Carbone Gromás N et al. Actualización: Uso de Biológicos en enfermedades reumáticas, ¿Qué sabemos sobre ello?. Cad Aten Primaria. 2014. Volume 20. 133-137 p.
40. Ortega Castro R, Escudero Contreras A, Calvo Gutiérrez J et al. Óptima utilización del metotrexato. SemindFunEsp de Reumatol. (Internet). 2013 Enero. (Citado el 21 de febrero 2017 a las 00:45 h). 14:24-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-ptima-utilizacion-del-metotrexato-S1577356613000055>

41. Figura ácido fólico: Info-farmacia.com (Internet). Metotrexato para la artritis reumatoide (Citado el 21 de febrero 2017 a las 08:33 h). Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/metotrexate-en-artritis-reumatoide-informe-tecnico>
42. Ortiz AM, González IA, Laffón A. Mecanismos de acción de fármacos modificadores de la evolución de la artritis reumatoide. RevEspReumatol(Internet). 2001 Diciembre. (Citado el 21 de febrero 2017 a las 10:46 h). 28:420-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-mecanismos-accion-farmacos-modificadores-evolucion-13024115#affa>
43. Figura 47 y 48: Slideshare (internet). Acción inmunosupresora de algunas drogas. (Citado el 24 de febrero 2017 a las 15:16 h). Disponible en: <https://es.slideshare.net/guest2c339c/accion-inmunosupresora-de-algunas-drogas-presentation>
44. Tornero Molina J, Sammartí Sala R, Rodríguez Valverde V et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. ReumatolClin (internet). 2010. (Citada el 26 de febrero 2017 a las 16:15 h). 6:23-36. Disponible en: <http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2013/10/Cap-2-Actualizacion-Documento-SER-uso-terapias-biologicas-en-AR.pdf>
45. Freire González M, Graña Gil J, Galdo Fernández F et al. Artritis reumatoide. Guías clínicas (internet). 2004. (Citada el 27 de febrero 2017 a las 3:14 h). Disponible en: http://www.institutferran.org/documentos/ar_fisterra.pdf
46. Rodríguez Carranza R. VAM Vademécum Académico de Medicamentos. 6ª ed. México; McGraw-Hill Interamericana Editores. 2013. 64,65,135-137,160,161,244,245,318,319,425,427p.

47. Solís Sánchez JA. PLM Referred Diccionario de especialidades farmacéuticas. México; Thompson PLM. 2009. 282,504,391p.
48. Tornero Molina J. Nuevos datos y enfoques en el tratamiento de la artritis reumatoide con etanercept. RevEspReumatol(internet). 2004 Abril. (Citada el 1 de marzo 2017 a las 12:00 h);31:194-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-nuevos-datos-enfoques-el-tratamiento-13061556>
49. Rodríguez Ferrer JM, Sáez Moreno JA, Rodríguez Hurtado F. Retinopatía por hidroxiquina: nuevas evidencias y recomendaciones. Actual Med (Internet). 2014. (Citada el 5 de marzo 2017 a las 11:04 h). 10.15568/am.2014.792.re01. Disponible en: <http://www.actualidadmedica.es/archivo/2014/792/rev01.html> DOI
50. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Patología oral y maxilofacial contemporánea. 2ª ed. España. Elsevier. 2005. 253-255, 400,401,418.
51. Ortega Castro R, Escudero Contreras A, Calvo Gutiérrez J et al. Óptima utilización del metotrexato. SeminFundEspReumatol (internet). 2013 marzo. (Citada el 5 de marzo 2017 a las 20:56 h); 14:24-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-ptima-utilizacion-del-metotrexato-S1577356613000055>
52. Figura 55: Acerca ciencia (internet). Ciclo celular. (Citado el 6 de marzo 2017 a las 11:58 h). Disponible en: <http://www.acercaciencia.com/2012/10/15/ciclo-celular/>
53. Figuras 56 y 57: Atlas clínico de medicina oral (internet). Estomatitis aftosa recidivante. (Citado el 6 de marzo 2017 a las 12:08 h). Disponible en: <http://www.uv.es/medicina-oral/Docencia/atlas/5/1.htm>
54. Fernández Blanco G, Guzmán Fawcett A, Vera I. Lesiones pigmentadas de la mucosa oral. Parte I. Dermatología CMQ (Internet). 2015. (Citado el 6 de marzo 2017 a las 14:18 h).13(2):139-

- 148 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2015/dcm152k.pdf>
55. Figura 58: Notas dentales (internet). Lesiones orales pigmentadas. (Citado el 6 de marzo 2017 a las 14:54 h). Disponible en: <http://podemossonreir.blogspot.mx/2015/12/lesiones-orales-pigmentadas.html>
56. Figura 59: FCM-UNAH Anatomía Microscópica (internet). Esquema de los melanocitos. (Citado el 8 de marzo 2017 a las 17:08 h). Disponible en: <http://histologia1300.blogspot.mx/2012/11/esquema-de-los-melanocitos.html>
57. Bahamondes BC, Godoy J. Hiperplasia gingival por ciclosporina: A propósito de un caso. Rev. méd. Chile (Internet). 2007. (Citado el 10 de marzo 2017 a las 9:46 h). 135: 370-374. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872007000300013>
58. Figura 60: Atlas clínico de medicina oral (internet). Lesiones por agentes mecánicos, físicos y químicos. (Citado el 4 de abril 2017 a las 22:05 h). Disponible en: <http://www.uv.es/medicina-oral/Docencia/atlas/1/1.htm>
59. Figura 61: Bienes Comunes (internet). Chardin 02. (Citado el 4 de abril 2017 a las 22:15 h). Disponible en: <https://chardin02.wordpress.com/author/chardin02/>
60. Fuentes A, Fresno M J, Santander H, Valenzuela S et al. Sensopercepción Gustativa: una Revisión; Int. J. Odontostomat (internet). 2010. (Citado el 4 de abril 2017 a las 23:51 h). 4(2):161-168; Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/ijodontos/v4n2/art10.pdf>
61. Torres Acosta R, BahrValcarcel P. El zinc la chispa de la vida. Rev Cubana Pediatr v.76 n.4 (internet). 2004 dic. (Citado el 5 de abril 2017 a las 00:54 h). 1561-3119; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312004000400008

- 62.Figura 62: Scykness (internet). Agentes quelantes y su función terapéutica. (Citado el 5 de abril 2017 a la 1:09 h). Disponible en: <https://scykness.wordpress.com/2014/05/08/agentes-quelantes-y-su-funcion-terapeutica/>
- 63.Castellanos Suárez JL, Díaz Guzmán LM, Lee Gómez Enrique Armando. Medicina en odontología manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 3ª ed. Manual Moderno. México. 2015. 130, 278-285,251,252 p.
- 64.Borrego Pérez A, Guntiñas Zamora MV, González Labrada C. Valoración del estado inmunológico en niños con gingivostomatitis herpética aguda. Rev Cubana Estomatol v.39 n.1 (Internet). 2002 abril. (Citado el 5 de abril 2017 a las 1:35 h). 1561-297X Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000100004
- 65.Figuras 64: EL BLOG DE RICARDO RUIZ DE ADANA PÉREZ (internet). Herpes simple. (Citado el 5 de abril 2017 a las 2:02 h). Disponible en: <https://ricardoruizdeadana.blogspot.mx/2011/07/herpes-simple.html>
- 66.Figuras 65: EL BLOG DE RICARDO RUIZ DE ADANA PÉREZ (internet). Herpes simple. (Citado el 5 de abril 2017 a las 2:05 h). Disponible en: https://ricardoruizdeadana.blogspot.mx/2012_09_01_archive.html
- 67.Chaar Reis TF, Lima Nogueira BM, Lantigua Domínguez MC et al. Manifestaciones orales en pacientes reumatológicos: Una revisión de los conocimientos. Int. J. Odontostomat (internet). 2015 dic. (Citado el 8 de abril 2017 a las 12:18 h). 9(3):413-418. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000300010>
- 68.Figura 66: Odontored (internet). La periodontitis. (Citado el 8 de abril 2017 a las 14:46 h). Disponible en: <https://odontored.wordpress.com/2011/08/12/la-periodontitis/>

69. Figura 67: Instituto de salud Carlos III (Internet). Manejo odontológico integral integral del paciente con boca seca. (Citado el 8 de abril a ñas 15:09 h). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852014004400004
70. Figura 68: Gaceta dental (internet). El dentista ante la boca seca. (Citado el 8 de abril 2017 a las 15:37 h). Disponible en: <http://www.gacetadental.com/2013/04/el-dentista-ante-la-boca-seca-23980/#>
71. Lisboa D, Pinochet CP, Larrucea CA. Relación de trastornos temporomandibulares con artritis reumatoidea. RevEstomatol Herediana (internet) 2007. (Citado el 9 de abril 2017 a las 20:17 h). 17(1):16-21. Disponible en: <file:///C:/Users/Mildred/Downloads/Relaci%C3%B3n%20de%20trastornos%20temporomandibulares%20con%20artritis%20reumatoidea.pdf>