

Fisiopatología, tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide

Pathophysiology, treatment and experimental models of rheumatoid arthritis

Miriam Noa Puig^I; Rosa Más Ferreiro^{II}; Sarahí Mendoza Castaño^{III}; Maikel Valle Clara^{IV}

^IDoctora en Ciencias. Investigadora Titular. Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.

^{II}Doctora en Ciencias. Licenciada en Bioquímica. Investigadora Titular. Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.

^{III}Doctora en Ciencias. Licenciada en Farmacia. Investigadora Auxiliar. Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.

^{IV}Médico Veterinario. Aspirante a Investigador. Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La artritis reumatoide, poliartritis inflamatoria más común del adulto, que afecta cerca del 1 % de la población mundial, predomina más en mujeres que en hombres, se presenta con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años de edad, y conlleva a una gran discapacidad del paciente. Se caracteriza por una sinovitis erosiva simétrica, en la cual el tejido conjuntivo prolifera (*pannus*), invade y erosiona el cartílago y el hueso de las articulaciones y, a veces, por una afectación multisistémica. En la mayoría de los pacientes la enfermedad sigue una evolución crónica fluctuante que, si no se trata, ocasiona una progresiva destrucción, deformidad e incapacidad de las articulaciones afectadas. La enfermedad evoluciona con cifras elevadas de factor reumatoideo y /o anticuerpos anti-citrulinas. Constituyen aspectos esenciales del tratamiento óptimo de la enfermedad: el diagnóstico diferencial precoz; el tratamiento inicial con antiinflamatorios no esteroideos; el uso de fármacos modificadores del curso de la enfermedad; el uso posible de glucocorticoides, a dosis bajas por vía oral, o en inyección intraarticular; la evaluación periódica de la adecuación del tratamiento (monitorización radiológica, sérica y funcional de la progresión de la enfermedad y de la toxicidad asociada al tratamiento), y las intervenciones de educación y rehabilitación del paciente. Para evaluar nuevas terapias para el tratamiento de la

artritis reumatoide, los modelos más usados son: el de la artritis inducida por adyuvante en ratas y artritis inducida por colágeno en ratas y ratones. Otros modelos recientes muestran datos limitados. La eficacia de varios compuestos revela que su efecto terapéutico es más predictivo de eficacia clínica en humano cuando se estudian los modelos de artritis por adyuvante y por colágeno, que los datos de un solo modelo.

Palabras clave: Artritis reumatoide, poliartritis, factor reumatoideo, fisiopatología, tratamiento.

ABSTRACT

The rheumatoid arthritis, is the inflammatory polyarthritis commonest in adults affecting about the 1 % of world population, more predominant in women than men and more frequent in those aged 30 and 50 and entails a high level of inability of patient. It is characterized by a symmetrical erosive synovitis with proliferation of conjunctival tissue (*pannus*), invading and eroding the cartilage and joint bones, and sometimes, by a multisystem affection. In most patients the disease follows a fluctuating chronic course, which if it is not treated, provoke a progressive destruction, deformity and inability of involved joints. The disease evolves with high figures of rheumatoid factor and/or anti-citrulline antibodies. These are essential features of an optimal treatment of this entity include: early differential diagnosis, initial treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the use of disease course modifying drugs, the potential use of oral low-dose glucocorticoid agents or intra-articular injections, and a periodical assessment of treatment fitting (radiological serum and functional monitoring of disease progression and of treatment-associated toxicity) and the educational and rehabilitations interventions of patient. To assess the new therapies for treatment of rheumatoid arthritis, the more used models are: that of the arthritis induced by adjuvant drugs in rats and the arthritis induced by collagen in rats and mice. Other new models show limited data. Effectiveness of several compounds reveals that its therapeutic effect is more predictive of the clinical effect in the human being when models of arthritis due to adjuvant drugs and collagen than data from an only one model.

Key words: Rheumatoid arthritis, polyarthritis, rheumatoid factor, pathophysiology, treatment.

INTRODUCCIÓN

La (AR), es una enfermedad inflamatoria, autoinmune sistémica, crónica, la poliartritis inflamatoria más común del adulto, que afecta cerca del 1 % de la población mundial, predomina más en mujeres que en hombres, se presenta con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años de edad, y conlleva a una gran discapacidad del paciente, de modo que tras 1 y 3 años de enfermedad, el 33 y el 40 % de los pacientes, respectivamente, presentan reducción de la capacidad laboral que generan costos relevantes al sistema de salud,¹⁻⁵ los cuales pueden reducirse cerca de un 20 % con el control temprano e inicio de rehabilitación de la enfermedad.^{1,2}

El acierto en un diagnóstico temprano de la enfermedad es, por tanto fundamental, se deben cumplir los objetivos básicos del tratamiento: aliviar el dolor, controlar la inflamación, preservar la habilidad, mejorar la calidad de vida y reducir la progresión de la destrucción articular.

El objetivo de este trabajo fue realizar una breve revisión de la fisiopatología, tratamiento y los modelos experimentales más utilizados en el estudio de esta enfermedad. Los artículos consultados para la realización de la presente revisión bibliográfica fueron recuperados a través del portal PubMed, versión en línea de la base de datos MEDLINE, a partir de la coincidencia de los descriptores rheumatoid arthritis, polyarthritis, rheumatoid factor, physiopathology, experimental models, treatment en los campos title, abstract y key words de la base de datos, desde 1999 hasta 2010.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El cuadro clínico de la AR es florido y progresivo, si bien entre sus manifestaciones tempranas se encuentra la afectación de las articulaciones pequeñas de las manos (falanges y muñecas) y las articulaciones de los tobillos.

El diagnóstico preliminar de un paciente con poliartritis inflamatoria es el de artritis indiferenciada, ya que menos de la mitad cumplen los criterios de AR del Colegio Americano de Reumatología (ACR, siglas de su nombre en inglés, American College of Rheumatology). Una vez reconocida la presencia de artritis inflamatoria se descartan otros diagnósticos de artritis (*lupus*, artritis psoriásica, espondiloartritis, entre otros) y finalmente se valora el riesgo de desarrollar artritis persistente y/o erosiva,⁵ considerándose pacientes con AR temprana aquellos con poliartritis simétrica y persistente asociada a presencia en sangre de factor reumatoideo (FR) y/o anticuerpos anti-citrulinas (anti-CCP).⁵

El FR corresponde a un conjunto de anticuerpos, entre ellos los anticuerpos 19S, IgM, IgG e IgA) y se detecta en la sangre en un 80 % de los casos con AR.⁵

Aunque la detección de FR ha sido la herramienta serológica más importante para el diagnóstico de AR, su sensibilidad y especificidad en la enfermedad establecida son del 60 % (25-95 %) y el 79 % (31-95 %), respectivamente. Es de notar que la presencia de FR no es específica de la enfermedad ya que presenta falsos positivos, al estar presente en casos de *lupus* eritematoso generalizado, esclerodermia, dermatomiositis y otras enfermedades, como rubéola, lepra, malaria, e incluso en algunos individuos normales.⁵

Además, la presencia de FR no resulta útil para la clasificación temprana de la enfermedad, ya que aunque puede estar presente incluso años antes del inicio de los síntomas, cerca del 20 % de pacientes que cumplen los criterios del ACR son seronegativos. Por otra parte, su presencia en pacientes con síntomas de menos de 1 año es variable y relativamente baja (17-59 %), situación aún más incierta en casos con síntomas de menos de 12 semanas de duración.⁵

En años más recientes, la presencia de anti-CCP ha devenido en un instrumento diagnóstico de gran utilidad al tener mayor especificidad y capacidad de predicción de daño radiológico que el FR. La detección de anti-CCP se realiza con la técnica de ELISA de segunda generación (anti-CCP2) que modifica la estructura peptídica de los anticuerpos y los hace altamente reactivos y que presenta sensibilidad del 68,5 % (39-94 %) y especificidad del 97 % (81-100 %),¹ encontrándose en estudio un método de detección de anti-CCP de tercera generación que teóricamente ofrece mayor sensibilidad y especificidad, ventajas no demostradas aún.⁶

No obstante, los anticuerpos anticitrulinas tampoco son específicos, ya que se acompañan de falsos positivos debido a su presencia en otras enfermedades reumatológicas (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica).¹

Los criterios del ARC enfatizan en la historia clínica, en especial la presencia de rigidez matinal y duración de síntomas por su valor no solo diagnóstico, sino pronóstico, y el examen físico como las principales herramientas para la sospecha de una AR temprana.⁷

La rigidez matinal es el tiempo transcurrido tras un largo período de inactividad hasta lograr la mejoría máxima, la cual suele ser simétrica y mejora con el movimiento. La rigidez matinal presenta altos valores de sensibilidad (81 %) como criterio diagnóstico de AR temprana con respecto a su sensibilidad en la predicción de persistencia de artritis (58%), mientras su especificidad sobre ambos aspectos es un 57 %.^{8,9}

La duración de síntomas mayor a 6 semanas también predice la persistencia de artritis con una sensibilidad de 88 % y especificidad de 52 %, aumentando la especificidad si los síntomas datan de más de 12 semanas. El número de articulaciones inflamadas es otro factor que aumenta la probabilidad de tener una artritis inflamatoria persistente. Mientras factores como la edad de inicio, la simetría o compromiso de pequeñas articulaciones al inicio de los síntomas, historia de tabaquismo e historia familiar no proveen información diagnóstica,^{8,9,10} los factores siguientes predicen la remisión de síntomas en 2 años: ser hombre y ser mayor de 60 años.⁹

Los pacientes pueden presentar dolor sin inflamación, inflamación sin dolor, así como dificultad en el desarrollo de sus actividades rutinarias sin edema o dolor evidentes.

Las características que distinguen la presencia de sinovitis durante el examen físico son de gran utilidad, lo que incluye el detectar a) presencia de calor, eritema, y/o dolor a la palpación, b) presencia de eritema palmar o prominencia de venas en el dorso de manos y dedos reflejo de incremento en flujo vascular, c) presencia de contracturas que indican inflamación actual o previa, pues el paciente adopta una postura involuntaria de flexión parcial para reducir el volumen y dolor articular, así como d) evaluar el rango de movimiento, fuerza y función muscular (que puede limitarse alrededor de la articulación inflamada), y la presencia de compresión positiva (prueba del apretón de manos) que implica la presencia de dolor al producir un apretón de manos a nivel del extremo distal y cabeza de metacarpianos o metatarsianos.⁸

La capacidad de identificar sinovitis depende de la habilidad y experiencia del examinador, encontrándose un diagnóstico coherente sobre la presencia o no de sinovitis en tan solo un 70 % de un grupo de reumatólogos al comparar el examen físico con imágenes de resonancia magnética.⁸ Por esta razón se propuso utilizar la prueba del apretón de manos en articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas ya que tiene una especificidad mayor que el hallazgo de artritis en ≥ 3 articulaciones o artritis simétrica en la identificación de artritis persistente.

Progresión de la artritis reumatoide según criterios histológicos (morfología)

En el desarrollo de la inflamación de la AR se distinguen 3 fases.

La primera fase (de inflamación sinovial y perisinovial) se caracteriza por edema del estroma sinovial, lo que produce eminencias o proyecciones vellosas hacia la cavidad (hipertrofia vellosa), proliferación de células sinoviales dispuestas en 6 a 9 capas

(normalmente se disponen en 1 a 3 capas), gran infiltración de células redondas: linfocitos, que pueden disponerse a manera de folículos linfáticos (cuerpos de Allison-Ghormley), células plasmáticas, monocitos y macrófagos y escasos leucocitos, exudado fibrinoso en la superficie sinovial y, en menor grado en el estroma. El líquido sinovial contiene leucocitos y complejos inmunes, daño de pequeños vasos que consiste en tumefacción endotelial, engrosamiento de la pared, infiltración de algunos leucocitos, trombosis y hemorragias perivasculares y microfocos de necrosis.

La segunda fase (de proliferación o de desarrollo de *pannus*), responde a la de persistencia de la inflamación la cual conlleva a desarrollar tejido de granulación abundante, llamado pannus, que se extiende sobre la superficie articular y se acompaña de vascularización del cartílago. El daño del cartílago y de los tejidos vecinos (cápsula, tendones, ligamentos y hueso) se produce por 2 mecanismos: desarrollo de tejido de granulación junto a proliferación de células sinoviales con destrucción directa del cartílago articular así como liberación de enzimas lisosomales de sinoviocitos, polimorfonucleares y macrófagos, como proteasas ácidas y neutras, colagenasas y enzimas proteolíticas capaces de fragmentar proteoglicanos y fibras colágenas.

La prostaglandina PGE₂, sintetizada por la sinovial afectada, tiene una función importante en la reabsorción ósea, así como las enzimas del líquido sinovial.

En la tercera fase (de fibrosis y anquilosis), se produce deformación e inmovilidad articular. El tejido de granulación producido en la segunda fase se convierte en tejido fibroso en la cápsula, tendones y tejido periarticular inflamados, lo que produce gran deformación de la articulación. La desaparición del cartílago articular y fibrosis del espacio articular conducen a la inmovilización articular (anquilosis). En esta etapa son características las deformaciones en ráfaga de los dedos de las manos.

Entre las manifestaciones extraarticulares visibles en esta fase se encuentran la presencia de nódulos reumatoideos en el tejido subcutáneo y periarticular en el 20 a 25 % de los casos, y menos frecuentemente, en vísceras. También puede observarse alveolitis fibrosante, que puede llegar hasta el pulmón en panal de abejas, así como angeítis de pequeños vasos que puede producir púrpura, úlceras isquémicas cutáneas, neuropatía periférica, escleritis, conjuntivitis y uveítis. El síndrome de Felty se corresponde con una AR y angeítis, linfadenopatía, esplenomegalia y leucopenia. Puede existir presencia de pericarditis y endocarditis, compromiso renal (glomerulitis, glomerulonefritis focal y segmentaria, nefropatía extramembranosa por tratamiento con sales de oro, nefritis intersticial por analgésicos) y amiloidosis secundaria.¹¹

TRATAMIENTO

La AR generalmente requiere tratamiento de por vida que incluye medicamentos, fisioterapia, ejercicio, educación y posiblemente cirugía. El tratamiento agresivo y oportuno para este tipo de artritis puede retardar la destrucción de la articulación.

Tratamiento no farmacológico

No hay ensayos clínicos en este campo en artritis temprana, pero se considera que las recomendaciones pueden extrapolarse de las obtenidas en estudios en casos de AR establecida. Los ejercicios articulares específicos dinámicos mejoran la fuerza y la función física en la AR y la terapia ocupacional ejerce un efecto positivo. El paciente debe evitar el sobrepeso y es fundamental dejar de fumar, pues está demostrado que este hábito se correlaciona con mayor dolor, limitación funcional y progresión (clínica y radiológica) de la enfermedad.¹⁰ El efecto del cigarrillo en la ocurrencia y la progresión de la AR permanece durante años después de haber dejado de fumar.

Existen resultados variables con técnicas como la hidroterapia, acupuntura, láser, estimulación nerviosa transcutánea, guantes de compresión, ultrasonido, termoterapia y homeopatía; y los que muestran resultados favorables se limitan al alivio de los síntomas ya que no tienen efecto en la progresión de la enfermedad,¹² pues el paciente con fase aguda de la enfermedad estará incapacitado para actividades que incluyan movimientos activos y/o pasivos, y en ese período se recomienda reposo.

Tratamiento farmacológico

Junto al reposo, los ejercicios de fortalecimiento y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los medicamentos antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARD, siglas en inglés) representan el tratamiento de referencia para la AR. Bajo esta denominación se agrupa una serie de fármacos potencialmente capaces de influir sobre la evolución de la enfermedad reumática, a diferencia de los AINEs, cuya acción es eminentemente sintomática (alivio del dolor y reducción de la expresión inflamatoria).

El metotrexato (MTX) es el DMARD más utilizado en el manejo de la AR. Es un antagonista del ácido fólico utilizado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas. Su mecanismo de acción es desconocido, independiente de su efecto antiproliferativo, aunque parece relacionado con la disminución de los niveles séricos de citocinas y de sus receptores, así como con su efecto inhibitorio de la migración leucocitaria por liberación de adenosina desde neutrófilos, fibroblastos y células endoteliales.¹³ Presenta eficacia a largo plazo sobre el control de la progresión radiológica y con un perfil de toxicidad mejor que otros medicamentos de esta clase. Además, el uso del MTX puede combinarse con el de los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF). Dos ensayos clínicos aleatorizados controlados evidenciaron que el MTX (20mg/semana) es tan efectivo como la terapia con anti-TNF y que la terapia combinada MTX más anti-TNF provee el máximo efecto terapéutico tanto en la AR temprana como en la ya establecida.¹⁴ Esta clase terapéutica está asociada con efectos secundarios tóxicos, así que se necesita realizar exámenes de sangre frecuentes cuando se esté tomando.

Los AINES, también utilizados para el tratamiento de la AR, y cuyos principales efectos terapéuticos y muchas de sus reacciones adversas pueden explicarse por su efecto inhibitorio de la actividad de las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos, se clasifican en 2 grandes grupos: los inespecíficos que inhiben las 2 isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y la COX-2) dentro de los cuales se encuentra la aspirina, y los específicos de la COX-2 (por ej. el meloxicam). Todos los AINES se asocian a diversos eventos adversos dentro de los cuales se destacan los gastrointestinales. Inicialmente se creía que los inhibidores de la COX-2 eran mejores pues se asociaban con menos problemas estomacales. Sin embargo, numerosos informes de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares han llevado a la FDA a reevaluar los riesgos y beneficios de los inhibidores de la COX-2 de modo tal, que uno de ellos ya fue retirado del mercado (Vioxx) y el Celecoxib aún disponible, cuenta con serias advertencias y una recomendación de que se indique en dosis bajas y por corto plazo.

En el manejo de la AR también se han utilizado los medicamentos antipalúdicos como la hidroxiquina y sulfasalazina, en combinación con metotrexato. Sin embargo, su acción es lenta ya que pueden pasar semanas o meses para ver algún beneficio.

Otra alternativa de tratamiento de la AR es el uso de corticosteroides, los cuales reducen la hinchazón e inflamación articular. En dosis bajas por vía oral (10 mg/día

de prednisolona o su equivalente) o en inyección local, en las articulaciones más sintomáticas, son muy eficaces para la remisión de síntomas en pacientes con AR activa y para reforzar su adhesión al tratamiento farmacológico y al programa de rehabilitación.^{15,16} Obviamente, por los eventos adversos asociados, su uso sistémico está limitado y se deben utilizar de ser posible por corto tiempo y en dosis bajas. En manos expertas, la inyección articular y periarticular de glucocorticoides es segura y efectiva, aunque debe descartarse previamente la existencia de infección y distanciar las sucesivas aplicaciones a una misma articulación al menos 3 meses.

Los denominados agentes biológicos, son moduladores específicos de glóbulos blancos que controlan la inflamación de manera efectiva e incluyen el abatacept, el cual reduce el número de células T;¹⁷ el rituximab, el cual reduce el número de células B¹⁸ y los inhibidores del TNF los cuales bloquean el TNF, proteína involucrada en la producción de inflamación, y comprenden: al adalimumab, el etanercept y al infliximab. Se les ha atribuido múltiples eventos adversos, especialmente infecciones oportunistas severas y tuberculosis.¹⁹ El costo de estos agentes es mucho mayor que las terapias convencionales.²⁰

La combinación de DMARDs (MTX, SSZ con prednisona²¹ o MTX, SSZ, hidroxicloroquina [HCQ] con prednisona)²² ha demostrado ser más efectiva que la monoterapia, y han logrado mayores tasas de remisión, menor progresión radiológica y menor ausentismo laboral. Igualmente el uso de anti-TNF, principalmente combinado con MTX, genera mayor tasa de remisión clínica y menor progresión radiológica comparada con monoterapia con el DMARD.

Los inhibidores del TNF alfa han demostrado una alta eficacia en el control de signos y síntomas en la AR establecida, así como en la disminución de la progresión de daño articular, mejoría en calidad de vida y preservación del estado funcional. Los estudios farmacoeconómicos han mostrado una adecuada relación costo-beneficio de los anti-TNF disponibles en el tratamiento de la AR severa.²³ Sin embargo, a pesar de su eficacia reportada, algunos pacientes no responden al tratamiento o no mantienen la respuesta inicial.²⁴

Diferentes estudios han evaluado el papel de los inhibidores del TNF alfa en la AR temprana. En términos generales, todos demostraron que el uso de infliximab (3 o 6 mg/kg) con MTX se relaciona con mayor posibilidad de cumplir mejor los criterios de respuesta^{25,26} y de mantener la capacidad laboral²⁷ en pacientes con AR establecida.

Se reporta también, que los antioxidantes pueden ser importantes en el control de la severidad de la AR, reduciendo la inflamación de la articulación y el daño del tejido conectivo.²⁸ La infiltración de células derivadas de la sangre en las articulaciones afectadas y su activación en la AR generan especies reactivas de oxígeno/nitrógeno, resultando en un estrés oxidativo, por lo que el uso de antioxidantes coadyuva a contrarrestar esta enfermedad.²⁹

MODELOS ANIMALES

Los modelos animales de AR se utilizan para investigar la patogénesis de la enfermedad y para evaluar potenciales drogas anti-artríticas. Existen criterios importantes en la selección de los modelos animales como son: 1) su capacidad para predecir la eficacia de los agentes evaluados en humanos, 2) la facilidad para realizar el modelo, reproducibilidad de los datos, duración del período de prueba y 3) la similitud en la enfermedad y/o patogénesis con la del humano.

Generalmente, los niveles de dosis efectiva, son seguros por prolongados periodos en animales, pero esas dosis resultan en su mayoría con efectos antiinflamatorios moderados y efectos beneficiosos modestos, en las lesiones óseas y cartilaginosa.

Al compararlos con los modelos de osteoartritis (OA), los modelos de AR son más fáciles de realizar, ya que su reproducibilidad es mayor y son generalmente de corta duración. La mayoría de los modelos de AR tienen patrones similares a los que ocurren en la enfermedad humana si bien presentan algunas diferencias como: 1) progresión más rápida de la afección que en humanos, caracterizada por una respuesta inflamatoria aguda y 2) los roedores tienen una tendencia a una marcada resorción y formación ósea (especialmente del periostio/endostio) en respuesta a inflamación de las articulaciones. En general, el uso de modelos animales de AR ha contribuido grandemente al conocimiento de los procesos y mediadores importantes en la generación de inflamación, destrucción de cartilago y resorción ósea, que conllevan avances importantes en la terapéutica de esta destructiva enfermedad.³⁰

Para evaluar nuevas terapias potenciales para el tratamiento de la AR existen varios modelos como el de AR inducida por adyuvante en ratas (AIA), el inducido por colágeno en ratas y ratones (AIC),^{31,32} AR inducida por antígenos: albúmina de suero bovino (BSA) metilado, zymosan, y los modelos de artritis genéticamente manipulados o espontáneos, como el de ratón TNF α -transgénico, el ratón K/BxN,³³ y el ratón Skg.³⁴

Los agentes usados corrientemente en la clínica (corticosteroides, metotrexate, drogas antiinflamatorias no esteroideas, ciclosporina A, leflunomide, antagonista de receptor interleukina-1 [IL-1] y receptores TNF solubles) han revelado su eficacia en estos modelos. Para algunos de estos agentes, los modelos también predicen la toxicidad a altas dosis terapéuticas.

En particular, la artritis por adyuvante de Freund en ratas es un modelo experimental de poliartritis ampliamente usado en la preclínica para evaluar agentes antiartríticos.³¹ Las características del modelo consisten en la fiabilidad del desarrollo y progresión de inflamación poliarticular, fácilmente medible, con marcada resorción ósea y proliferación del periostio. Aunque también ocurre destrucción del cartilago, esta no avanza en la misma proporción con que se observan los cambios óseos. La poliartritis severa se desarrolla rápidamente los signos clínicos de artritis usualmente aparecen alrededor de los 10 días después de la inyección del adyuvante pero raramente duran más de 1 mes.³⁵ La patogénesis para el desarrollo de esta enfermedad siguiente a la inyección del adyuvante no está totalmente explicada, a pesar de los numerosos estudios realizados. Es dependiente de linfocitos T y neutrófilos. La inhibición de TNF e IL en ratas con AIA mejoran la enfermedad, lo que indica que las citoquinas contribuyen a la patogénesis en este modelo.^{36,37}

El uso de este modelo ofrece la oportunidad de estudiar cambios patológicos en una variedad de tejidos (no solo las articulaciones), que se producen por agentes para el tratamiento de AR. Por ejemplo, es útil en el estudio de la esplenomegalia que ocurre con el uso de inhibidores de prostaglandinas, eficaces en el manejo de AR, pero que producen esplenomegalia como efecto colateral, por profunda inducción de hematopoyesis extramedular en la pulpa roja, e inflamación granulomatosa en la pulpa roja y la cápsula esplénica, con una moderada o marcada atrofia linfoide.³⁸

En este modelo también ha sido evaluada la eficacia de los receptores TNF solubles.

Artritis inducida por colágeno tipo II en ratas

Este modelo de artritis se produce al inmunizar las ratas contra colágeno tipo II homólogo o heterólogo. La poliartritis resultante se caracteriza por marcada destrucción del cartílago asociada con deposición de inmunocomplejos sobre las superficies articulares, resorción ósea, proliferación del periostio, y sinovitis moderada o marcada y marcada inflamación periarticular. La respuesta inmune involucra linfocitos T y B, estos últimos producen anticuerpos contra el colágeno tipo II.³⁹ Las lesiones artríticas inducidas por colágeno tipo II, son más análogas a las de AR del humano que las inducidas por adyuvante ya que produce mayor extensión de *pannus* asociado a destrucción de cartílago. Sin embargo, la AIA ha sido más utilizada en la evaluación de agentes farmacéuticos y por lo tanto, existen más datos para su comparación con el hombre.

Numerosos agentes utilizados en la clínica muestran actividad en este modelo, como son: corticosteroides, indometacina y en menor grado el metotrexate.

Otros modelos de artritis reumatoide

La artritis inducida por colágeno tipo II en ratón (DBA/1 lacJ) se considera otro modelo aceptable para esta enfermedad, en el cual se desarrolla poliartritis usualmente no simétrica y las lesiones en las articulaciones afectadas son semejantes a las observadas en la artritis por colágeno en ratas. Este modelo es útil para evaluar los efectos de agentes biológicos.⁴⁰

Artritis inducida por antígeno

Prácticamente todas las especies animales pueden ser utilizadas para estudios de artritis inducida por antígenos (usualmente se utiliza la albúmina de suero bovino metilada-BSA-m), el cual se une al cartílago cargado negativamente y se retiene en la articulación. El modelo de artritis inducida por antígeno en ratón ha sido muy usado para estudiar la eficacia y la función de citoquinas específicas en la patogénesis de la enfermedad.⁴¹

Varias líneas de ratón desarrollan lesiones como las de la AR como un resultado de manipulación genética. Existen 2 modelos de ratones transgénicos que tienen 100 % de incidencia de lesiones inflamatoria y destructivas, pero esto es cuando se administran citoquinas, sino las lesiones son ligeras y variable la incidencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:845-51.
2. Merkesdal S, Ruof J, Schoffski O. Indirect medical cost in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:528-34.
3. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(1):27-42.

4. Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2007; 386(1-2): 76-81.
5. Saraux A, Berthelot JM, Chales G. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:2485-91.
6. Dao K, Cush J. Acute polyarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20(4):653-72.
7. Visser H, Cessie S, Vos K, Breedveld F, Hazes J. How to Diagnose Rheumatoid Arthritis Early. A Prediction Model for Persistent (Erosive) Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(2): 357-65.
8. Gormley G, Steele K, Gilliland D. Can rheumatologists agree on a diagnosis of inflammatory arthritis in an early synovitis clinic? *Ann Rheum Dis*. 2001; 60:638-9.
9. Landewé R. Predictive Markers in Rapidly Progressing Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34(Suppl 80):8-15.
10. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K. New model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLADR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 38-46.
11. Rosenberg H. Enfermedades del mesénquima. Artritis reumatoide. En: Chuaqui B. *Lecciones de Anatomía Patológica*. Santiago de Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2009. [citado 30 Sept. 2010]. Disponible en: http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/anatomiapatologica/11Enf_mesenquima/11artritis.html
12. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 34-45.
13. Montesinos MC, Takedachi M, Thompson LF, Wilder TF, Fernández P, Cronstein BN. The anti-inflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 1440-5.
14. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008; 372: 375-82.
15. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3371-80.
16. Svensson B, Boonen, A.; Albertsson K, van der Heijde D, Keller, C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3360-70.

17. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X. Extended report. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Nov.; 68(11):1708-14.
18. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:3896-908.
19. El Bahri DM, Meddeb N, Sellami S. Rheumatoid arthritis: current status of therapy. *Tunis Med.* 2007 Jan; 85(1):1-8.
20. van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nature Rev Rheumatol.* 2009; 5:531-41.
21. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:347-56.
22. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:2072-81.
23. Kavanaugh A. Is there a pharmacoeconomic argument supporting the use of tumor necrosis factor inhibitors in early rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2(7):346-7.
24. Isaacs JD. Therapeutic agents for patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Expert Opin Biol Ther.* 2009 Dec.; 9(12):1463-7.
25. St.Clair EW, Van der Heijde D, Smolen J, Maini R, Bathon J, Emery P, et al. Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early Rheumatoid Arthritis, A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(11):3432-43.
26. Smolen J, Van der Heijde D, St.Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab. Results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(3):702-10.
27. Smolen J, Han C, Van der Heijde D, Emery P, Bathon J, Keystone E, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(3):716-22.
28. Mythilypriya R, Shanthi P, Sachdanandam P. Restorative and synergistic efficacy of Kalpaamruthaa, a modified Siddha preparation, on an altered antioxidant status in adjuvant induced arthritic rat model. *Chem Biol Interact.* 2007; 168(3):193-202.
29. Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. The role of reactive oxygen species in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2008; 7(4):195-202.

30. Bendele AM. Animal models of rheumatoid arthritis. *J Musculoskel Neuron Interact.* 2001;1(4):377-85.
31. Hegen M, Keith JC, Collins M, Nickerson-Nutter CL. Utility of animal models for identification of potential therapeutics for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1505-15.
32. Asquith DL, Miller AM, McInnes IB. Animal models of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2009;39(8):2040-4.
33. Solomon S, Rajasekaran N, Jeisy-Walder E, Snapper SB, Illges H. A crucial role for macrophages in the pathology of K/BxN serum-induced arthritis. *Eur J Immunol.* 2005;35:3064-73.
34. Mortiz F, Distler O, Ospelt C, Gay RE, Gay S. Technology insight: gene transfer and the design of novel treatment for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheum.* 2006;2:153-62.
35. Waksman BH. Immune regulation in adjuvant disease and other arthritis models: relevance to pathogenesis of chronic arthritis. *Scand J Immunol.* 2002;56:12-34.
36. Young DA, Hegen M, Ma HL, Whitters MJ, Albert LM, Lowe L, et al. Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1152-63.
37. Rasheed Z, Haqqi TM. Update on Targets of Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2008 Nov 1;4(4):246.
38. Bendele AM, McComb J, Gould T, McAbee T, Sennello G, Chlipala E, Guy M. Animal models of arthritis:relevance to human disease. *Toxicologic Pathol.* 1999;27:134-42.
39. Williams RO. Collagen-induced arthritis as a model for rheumatoid arthritis. *Methods Mol Med.* 2004;98:207-16.
40. Kannan K, Ortmann RA, Kimpel D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology.* 2005;12:167-81.
41. Brand DD. Rodent models of rheumatoid arthritis. *Comp Med.* 2005;55:114-22.

Recibido: 30 de noviembre de 2010.

Aprobado: 9 de enero de 2011.

PhD. *Miriam Noa Puig*. Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). Calle 198 entre 19 y 21, Atabey, municipio Playa, La Habana, Cuba.