

09

Fecha de presentación: febrero, 2022

Fecha de aceptación: mayo, 2022

Fecha de publicación: junio, 2022

ARTRITIS REUMATOIDE

Y SUS ABORDAJES TERAPÉUTICOS

RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS THERAPEUTIC APPROACHES

Diego Raúl Bonifaz Días¹

E-mail: ua.diegobonifaz@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4215-0969>

Génesis Alexandra Zúñiga Cárdenas¹

E-mail: ma.genesisazc89@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9760-258X>

Liliana Katherine Sailema López¹

E-mail: ma.lilianaksl36@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4924-8432>

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Bonifaz Días, D.R., Zúñiga Cárdenas, G.A., & Sailema López, L.K., (2022). Artritis reumatoide y sus abordajes terapéuticos. *Revista Universidad y Sociedad*, 14(S3), 80-92.

ABSTRACT

Dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles se destaca la Artritis Reumatoide como una de carácter autoinmunitaria con un difícil tratamiento que constituye un problema de salud a nivel mundial. Debido a su padecimiento la discapacidad y mortalidad ascienden pese al uso de múltiples fármacos para mitigar la inflamación. Esta investigación tiene como objetivo recabar información sobre la terapéutica utilizada para el manejo de esta enfermedad así como sus alternativas, aportando información confiable mediante la búsqueda en bases de datos como: Google Académico, Redalyc, Scopus y Latindex. Los resultados fueron favorables ya que se encontraron múltiples terapias farmacológicas y no farmacológicas que mejoran el pronóstico del paciente. Adicionalmente se recabó información sobre la terapéutica utilizada, en dónde dentro del manejo inicial se utiliza terapia farmacológica y biológica mientras que en las mejores alternativas terapéuticas se encontraron terapias de manejo y electromagnéticas, mientras que las no convencionales y naturales tenían poca evidencia científica.

Palabras claves: Artritis Reumatoide, terapia, alternativas, pronóstico

ABSTRACT

Among the chronic non-communicable diseases, rheumatoid arthritis stands out as an autoimmune disease with a complicated treatment that constitutes a health problem worldwide. Due to this disease, disability and mortality increase despite using multiple drugs to mitigate inflammation. This research aims to gather information on the therapeutics used for the management of this disease as well as its alternatives, providing reliable information by searching in databases such as: Google Scholar, Redalyc, Scopus and Latindex. The results were favorable since multiple pharmacological and non-pharmacological therapies were found to improve the patient's prognosis. Additionally, information was collected on the therapeutics used, where within the initial management, pharmacological and biological therapy is used. In contrast, management and electromagnetic therapies were found in the best therapeutic alternatives, while non-conventional and natural therapies had little scientific evidence.

Key words: Rheumatoid arthritis, therapy, alternatives, prognosis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes (EA) se conoce como aquellas afecciones dónde se produce un desequilibrio del funcionamiento adecuado del sistema inmunitario, por lo tanto, se verán afectados distintos órganos del cuerpo humano, ya que serán agredidos por sus propias defensas que actúan como auto anticuerpos, una de estas enfermedades es la Artritis Reumatoide (AR) debido al gran número de manifestaciones clínicas y complicaciones de la misma (Lescano et al., 2019).

La Artritis Reumatoide, una enfermedad autoinmune, que afecta a las articulaciones, de causa multifactorial, que se caracteriza por la afectación de la membrana sinovial, provocando erosión ósea y destrucción del cartílago articular con pérdida de integridad parcial o total de la articulación y de forma grave se asocia a discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas, morbimortalidad elevada y altos costes socioeconómicos. (Corominas & Díaz, 2018).

Desarrollo y progresión de la AR: estado preclínico o pre-AR: Esta etapa es consecuencia de la predisposición genética individual y de la exposición a factores ambientales y epigenéticos que ocasionan la pérdida de la tolerancia inmunológica que afecta directamente a la membrana sinovial que es el sitio donde se producirá el estadio inflamatorio y la respuesta sinovial destructiva. (Orozco et al., 2021). AR clínico: Previo a la aparición de la AR establecida, se presenta una AR temprana, caracterizada por inducir inflamación de la membrana sinovial con infiltración de células T CD4+ y macrófagos, metaloproteinasas (MMP) y autoanticuerpos. Esta situación se mantiene estable debido a que un diagnóstico precoz permitiría un tratamiento más rápido y eficaz, evitando complicaciones más graves (Orozco et al., 2021).

Mediante la investigación documental basada en fuentes bibliográficas se logró comprender, abordaje terapéutico para la AR, demostrando que existen alternativas como las terapias manuales, no convencionales, electromagnéticas y naturales, en dónde se han mostrado resultados favorables en la sintomatología de los pacientes, se recabó información importante de plataformas digitales como Google Académico y revistas indexadas en bases de datos como Elsevier, Redalyc, Scopus y Latindex.

MATERIALES Y MÉTODOS

Etiopatogenia

La causa de la Artritis Reumatoide se desconoce, pero varios estudios apuntan a los factores genéticos como uno de los principales causantes de esta patología, hay

mayor frecuencia en gemelos homocigotos y en casos familiares, se ha podido identificar antígenos de histocompatibilidad asociado a varios subtipos clínicos: HLA DR5 y DR8 (oligoartritis), HLA DR4 (poliartritis seropositiva) y HLA DR4, DR5 y DR8 que es la forma sistémica (Martínez et al., 2021). Se desconoce su origen, sin embargo, distintos estudios han demostrado que la patogénesis de la enfermedad se basa en la presencia de un amplio abanico de células inflamatorias activadas y la consecuente cascada generalizada de citocinas que, como el factor de necrosis tumoral (TNF) o la interleucina (IL) 6, entre muchas otras como citocinas proinflamatorias, y de esta manera rompen el equilibrio y la homeostasis. (Corominas & Díaz, 2018; Macazana & Romero, 2021).

Factores hormonales (sexo):

Varios estudios reflejan que hay mayor prevalencia en el sexo femenino, y en situaciones como en el embarazo puede haber disminución de la incidencia, en cuanto al uso de anticonceptivos orales se ha identificado una relación con la aparición de la Artritis Reumatoide, caso contrario con la terapia hormonal.

Factores ambientales y otros agentes externos:

Se ha encontrado relación de la AR con enfermedades infecciosas como: Infecciones por Staphylococcus y Haemophilus, Tuberculosis, Blenorragia, Enfermedad de Lyme, Virus de hepatitis C, Virus de hepatitis B, Herpesvirus, Virus Epstein-Barr, Parvovirus B19, retrovirus (HIV y HTLV-1), Micoplasmas. En cuanto a los agentes externos se ha visto la asociación con el uso de tintes y sustancias aclaradoras de cabello, de igual forma el consumo excesivo de café debido a su asociación con la seropositividad del factor reumatoide.

Factores alimentarios:

No se ha encontrado una relación con la Artritis Reumatoide debido a falta de evidencia.

Factores étnicos:

En población caucásica de los Estados Unidos la prevalencia de la AR ha sido calculada en 1%, mientras que en poblaciones caucásicas de Europa continental la prevalencia de la AR fue inferior al 0.5%. La más alta prevalencia de AR ha sido observada en tribus de Estados Unidos tales como los Yakima - 6%, Chippewa - 5.3% y Pima - 5.3%. Las más bajas prevalencias han sido observadas en poblaciones de raza negra, tanto de África como de otras regiones, con un rango entre el 0 y el 0.1%.

Factores genéticos.

Agrupamiento familiar: Para establecer si una enfermedad tiene un componente genético primero se evalúa si existe agregación familiar y, posteriormente, se examina la segregación. El agrupamiento familiar se traduce como la presencia de múltiples casos de la enfermedad dentro de familias extendidas. La frecuencia en los familiares cercanos de los pacientes es mayor que en la población general, en la que la prevalencia oscila entre 0,24% y 1%, siendo de aproximadamente 0,5% en la población latinoamericana.

Agregación familiar: Es una medida epidemiológica estimada por el riesgo recurrente, para la artritis reumatoide, la agregación familiar en hermanos de los afectados varía entre 2 y 17%, dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en la población con la que se compare.

Heredabilidad: A partir de estudios en gemelos, se estima que la heredabilidad de la artritis reumatoide es aproximadamente del 60%, independientemente de la prevalencia, sexo, edad de inicio o gravedad de la enfermedad.

Análisis de segregación: A la fecha, se han realizado varios mapeos genéticos para artritis reumatoide en población japonesa, inglesa, europea y norteamericana. Todos estos estudios, menos uno, identifican a la región HLA. El locus HLA de clase II se reconoce de forma consistente como el principal factor de riesgo genético para la artritis reumatoide en diversas poblaciones.

Factores epigenéticos Se encuentran involucrados cambios en la metilación del ADN, modificación de histonas (acetilación, metilación y sumoilación) y expresión de micro ARNs, todos estos son biomarcadores de actividad, y en la progresión de la enfermedad, que afectan directamente sobre los sinoviocitos de tipo fibroblasto (FLS) sufren alteración fenotípica en la alteración de la metilación del ADN, debida a disminución en la expresión de la enzima ADN metiltransferasa 1, y a la acetilación de histonas por el incremento en los niveles de histonas desacetilasas (HDAC).

La sobreexpresión de HDAC por lo general altera el patrón de expresión de los FLS, causando así una mayor producción de citocinas proinflamatorias que inducen localmente a la proliferación celular e inhiben la apoptosis (Orozco et al., 2021).

Tabaco Se considera como el factor ambiental más asociado a la AR, su consumo se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar AR seropositiva (FR (factor reumatoide) y/o ACPA (anticuerpos antipeptidos citrulinados) positivos). Este aumento del riesgo se asocia

a la presencia de alelos HLA-DRB1 que contienen el EC/ER. Se ha establecido que la reacción inflamatoria local y la necrosis celular producida por el tabaco en el pulmón favorece un mecanismo denominado citrulinación, facilitando la activación del sistema inmune.

La presencia de un proceso inflamatorio articular también favorece la citrulinación induciendo la enzima peptidil arginina deaminasa (PAD), y provocando la conversión post-traducciona del aminoácido arginina a citrulina, en numerosas proteínas.

Este mecanismo genera autoantígenos reconocidos por los alelos HLA, como HLA-DRB1, que contienen el EC/ER. Como resultado, se pierde la tolerancia inmunológica, dando lugar a la formación de ACPA contra estas proteínas citrulinadas (Orozco et al., 2021).

Epidemiología

La Artritis Reumatoide es una forma que se distribuye a nivel mundial, con una prevalencia de 0,2 y 1,2%, en cuanto a su distribución geográfica se ha identificado valores más elevados en algunas tribus de indios americanos y esquimales, mientras que los valores más bajos se observaron en países africanos y asiáticos. Los valores por sexos fueron del 0,6% en mujeres y del 0,2% en varones, por otra parte, se observó menor prevalencia en áreas rurales debido a que hubo un 0,2% y en las áreas urbanas fue del 0,6% (García & Loza, E. 2018).

En Latinoamérica las tasas de incidencia y prevalencia varían de una forma considerable, mediante un estudio que se llevó a cabo en varios países de América Latina tiene un porcentaje cercano al 1%, en México su prevalencia es del 1,6%, en Brasil fue del 0,46%, en Colombia fue del 0,15% mientras que en Chile fue del 0,46%.

Según el Instituto de Métricas de Salud Estadounidense, en su proyecto de Carga Global de Enfermedad, los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) debido a la AR en Argentina para el 2017 fueron 50,64 por 100 000 casos, de ellos los prevalentes fueron 304,9 por 100 000 habitantes y los casos incidentes de 17,29 por 100 000 habitantes por año. La tasa de mortalidad fue de 0,47 por 100 000 habitantes en ese año (Secco et al., 2020).

En España hubo una prevalencia acumulada de AR del 0,5%, predominando en mujeres y en áreas urbanas, de igual forma una incidencia anual de 8,3 casos por cada 100.000 personas mayores de 16 años, esto quiere decir que la incidencia y la prevalencia depende del área geográfica y de otros factores. En cuanto a los estudios de incidencia hubo mayores dificultades metodológicas ya que se necesitaba disponer un sistema de registro para

la AR ya que de esa forma se podría captar todos los casos que aparece en un área geográfica (García & Loza, 2018).

Manifestaciones clínicas

La variedad de la sintomatología que presentan los pacientes afectados con Artritis Reumatoidea (AR) dificulta el diagnóstico de esta patología, por lo que el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) propusieron criterios para su clasificación, los cuales ayudan en el diagnóstico oportuno de la AR debido a que involucra marcadores serológicos tempranos y específicos como los anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPAs), los cuales en conjunto con el factor reumatoideo (FR) proporcionan hasta el 50% del puntaje requerido para ser clasificado con AR (Hernández et al., 2018).

Se caracteriza por presentar en primera instancia un edema intraarticular, y en conjunto con 2 o más de los siguientes síntomas: limitación en la flexión o extensión del movimiento, sensibilidad

dolor con el movimiento y calor. Se debe recordar que los síntomas iniciales evolucionan de una forma aguda hasta convertirse en crónica manifestándose con rigidez matutina, así como fatigabilidad e induce a un empeoramiento del sueño provocando insomnio. Las articulaciones afectadas por lo general se encuentran tumefactas, calientes al tacto y el paciente siente mucho dolor con el movimiento o durante la palpación, al igual que se encuentra inflamación constante debido al cierre rápido y prematuro del cartílago de crecimiento lo que provoca un acortamiento óseo a nivel de la articulación (Garulo et al., 2018).

Principales deformaciones en AR:

Muñecas: Desviación radial; Luxación palmar del carpo.

Metacarpiano: Tendencia a subluxarse.

Dedos: Hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales con flexión de las interfalángicas distales, a esto se denominan deformidad del cuello del cisne; Deformidad de la botonera (hiperflexión de las interfalángicas proximales con extensión de las distales); Pulgar en z (subluxación de la primera metacarpofalángica con extensión interfalángica del pulgar)

Rodillas: Trastornos de alineación como rodillas en valgo y con menor frecuencia en varo; Limitación en los arcos de movimiento; Anquilosis en flexión.

Pies: Frecuentemente aparición de hallux valgus; Trastornos severo de apoyo; Desarrollo de cayos plantares.

Otras articulaciones: Compromiso en columna cervical; Dolor en hombros; Caderas con dolor inguinal; Tobillo raramente comprometido

Complicaciones

Síndrome de activación macrofágica o SAM

Es una complicación grave poco común en adultos debido a que debuta en enfermedades reumáticas infantiles, esta se caracteriza por la activación y proliferación excesiva de linfocitos T y macrófagos, esta se desarrolla a causa de una alteración en la regulación inmunológica, que se encarga de la respuesta inflamatoria, generando así la proliferación de los patrones celulares inmunológicamente activos (Garulo et al., 2018).

Complicaciones articulares severas:

La AR se caracteriza por presentar un cuadro articular inflamatorio, autoinmune y sistémico que, por lo general afecta a las articulaciones pequeñas, por lo que se ven más afectadas las articulaciones de las extremidades, estas afecciones provocan distintos grados de discapacidad funcional y por lo tanto se verá afectada la calidad de vida del paciente.

Un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno previene o al menos enlentece la aparición de deformidades e impotencia funcional. Se presenta un caso de una paciente femenina, joven con secuelas óseas severas en ambos pies.

Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide

- Rigidez matutina: al menos 1 hora durante 6 semanas mínimo.
- Tumefacción: de 3 o más articulaciones simultáneamente durante al menos 6 semanas.
- De carpo o articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas proximales.
- Tumefacción articular simétrica: Implicación simultánea de las mismas articulaciones en ambos lados del cuerpo.
- Cambios radiológicos típicos: deben incluir erosiones o descalcificaciones inequívocas en manos.
- Nódulos reumatoides.
- Presencia de FR en suero: demostración de cantidades anormales del FR sérico por cualquier método para el cual el resultado ha sido positivo en < 5% de sujetos de control normales.

Antígenos relevantes para la detección de la Artritis Reumatoide:

Factor Reumático (FR):

El factor reumático (FR) fue uno de los primeros asociados con la Artritis Reumatoide, en donde se incluyen anticuerpos que van dirigidos de forma directa a la porción Fc de las inmunoglobulinas IgG y se lo puede detectar en un 60 - 80% de los pacientes con Artritis Reumatoidea, pero es poco específico (Hernández, et al., 2018).

ACPA (proteínas citrulinadas):

En los últimos años varios estudios indican nuevos autoanticuerpos en la AR, de los cuales los ACPAs, principalmente los dirigidos contra vimentina citrulinada mutada (anti-MCV) y los anticuerpos contra peptidil arginina desaminasa tipo 4 (anti-PAD4) se han asociado con severidad y actividad clínica. Los anticuerpos ACPA se han utilizado principalmente en la práctica clínica como parte de los criterios para la AR.

RA33:

Los anticuerpos específicos AR33 son aquellos que aumentan la precisión y sobre todo la sensibilidad del diagnóstico de la AR, estos auto anticuerpos son independientes de la contribución del factor reumatoideo (FR) y de las proteínas citrulinadas (ACPA), se ha visto que al principio de la enfermedad se encuentran presentes los anticuerpos antiRA33.

Anticuerpos antinucleares:

Estos anticuerpos ADNdc, SSA y SSB se usa de forma más específica para el diagnóstico diferencial de la AR debido a que se encuentran hasta en un 15% de los pacientes con Artritis Reumatoide.

Factores de riesgo

Se ha presentado algunos factores que inducen a que la AR se complique, entre ellos pueden ser: manifestaciones extraarticulares como: pericarditis, pleuritis, síndrome de Felty, polineuropatía, mononeuritis, escleritis, epiescleritis, glomerulonefritis, vasculitis, nódulos reumatoides y neumopatía intersticial. (Trujillo, 2021)

Abordaje terapéutico

Un factor muy importante en el abordaje terapéutico de esta enfermedad es el tiempo, por lo que el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide temprana en el curso de la enfermedad proporcionarán alivio de la sintomatología además de prevenir el daño estructural a largo

plazo con una mejora en la calidad de vida del paciente (Urbina et al., 2020).

Costo terapéutico:

Los costos directos del manejo de la enfermedad están aumentando en los últimos años, a expensas sobre todo de la instauración de los nuevos tratamientos, a su vez, los costos indirectos secundarios a la discapacidad que acarrea la AR cuando esta no es controlada adecuadamente implican un fuerte impacto económico y una gran problemática de salud pública para todos los países en vías de desarrollo (Secco et al., 2020).

Pronóstico

El pronóstico es variable de acuerdo con cada paciente, debido a que puede ser que varios tratamientos que sean agresivos mejoren el pronóstico de la AR cuando se utilizan de forma precoz en pacientes que tengan un riesgo elevado de enfermedad grave es decir que haya incapacidad funcional, lesión estructural y/o mortalidad, por lo que las estrategias farmacológicas agresivas dependen del pronóstico de cada paciente (Martínez et al., 2021a).

Los factores pronósticos son datos sociodemográficos, clínicos, analíticos y/o radiológicos los cuales nos proporcionarán información útil para las decisiones terapéuticas futuras (Rodríguez et al., 2021).

Metodología

La investigación por el enfoque es de tipo cualitativa ya que se realizó una revisión documental de artículos que se encuentra publicados en bases de datos reconocidas como Scopus, de acuerdo al alcance es de tipo descriptiva porque esta revisión nos permitirá identificar el abordaje terapéutico para la Artritis Reumatoide, en cuanto a los criterios de inclusión se encuentran las distintas terapias farmacológicas y no farmacológicas utilizadas en el tratamiento de esta patología, mientras que los criterios de exclusión es la eficacia de las terapias utilizadas para la Artritis Reumatoide.

La investigación se llevó a cabo mediante el uso de revisiones sistemáticas, análisis y síntesis de la información, a su vez se aplicó la investigación documental basada en fuentes bibliográficas para la comprensión del abordaje terapéutico para la Artritis Reumatoide, en la cual se demostró que existen terapias farmacológicas actuales y a su vez alternativas para el tratamiento de la sintomatología de los pacientes lo cual mejoraría el pronóstico de la enfermedad, lo cual aportó grandes beneficios y una mejor calidad de vida.

Resultados y discusión

Terapia farmacológica

Se debe recordar que el manejo es interdisciplinario, quiere decir que se debe realizar un seguimiento junto con el médico general y el reumatólogo; además podría ser útil de otros profesionales como fisioterapeutas e incluso ayuda psicológica, se debe recordar que el objetivo principal del tratamiento se basa en disminuir la inflamación y aliviar el dolor permitiéndole al paciente tener una mejor calidad de vida.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD)

El metotrexato (MTX) continúa siendo el DMARD más útil para el abordaje de la AR, por lo general cuando existen falencia a nivel del efecto de los AINES o glucocorticoides e incluso cuando la enfermedad presenta un curso crónico y avanzado el MTX es una alternativa muy confiable, además de que sus efectos adversos son menores en comparación con otro tipo de fármacos.

Metotrexato:

Metotrexato (MTX) es la medicación más utilizada en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR), se considera como parte del tratamiento de primera línea, y que a pesar de su favorable perfil de eficacia y seguridad varios autores han cuestionado su éxito debido a la frecuente presencia de eventos adversos y la consiguiente falta de adherencia al tratamiento.

El metotrexato es un profármaco que se activa en el interior de las células mediante la adición en serie de residuos de glutamato, lo que se denomina poliglutamación²⁴, esto ayuda a retener al MTX dentro de la célula y aumenta su inhibición de tres enzimas principales: la dihidrofolato reductasa (DHFR), la timidilato sintetasa (TYMS) y la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa (ATIC), no se conoce un mecanismo de acción exacto, pero el hay varias hipótesis sobre la acción del MTX en dosis bajas para la artritis reumatoide que dependen de estas u otras dianas no definidas .

AINES (Antiinflamatorios no Esteroides)

Los AINES son fármacos de elección para el tratamiento de la sintomatología de la AR, son utilizados como monoterapia en periodos de 1-2 meses, esto pueden utilizarse en combinación con medicamentos inmunosupresores, sin embargo, se debe recordar que el uso excesivo, a dosis no establecidas y por tiempos prolongados causa afectación principalmente renal y gastrointestinal.

Glucocorticoides

Son efectivos para el tratamiento de la AR, sin embargo, su uso clínico se ve limitado debido a los efectos adversos, por lo tanto, estos son utilizados de manera más apropiada como una alternativa para reducir la inflamación mientras se buscan otras opciones terapéuticas quiere decir se utiliza como una terapia de puente.

Terapias Biológicas

Ensayos clínicos comparan diferentes terapias biológicas directamente entre ellas:

1. El estudio AMPLE, que comparó la eficacia de abatacept y adalimumab (ADA)
2. En enfermos tratados con MTX el estudio ORBIT, que comparó rituximab con la inhibición del TNF
3. El estudio ADACTA, que comparó tocilizumab (TCZ) con ADA en monoterapia.
 - a) En este último, la terapia frente a IL-6 mostró una mayor eficacia utilizando el DAS28 que el bloqueo del TNF.

Recientemente, se han desarrollado nuevas moléculas para el tratamiento de la AR, el denominado: sarilumab (SAR)

- Se trata de un nuevo anticuerpo monoclonal (subtipo IgG1) totalmente humano que impide la unión de la IL-6 a las formas soluble y unida a la membrana del receptor de la IL-6 (IL-6R); así, por un mecanismo doble, bloquea específicamente el receptor-a de la IL-6 (IL-6Ra) e inhibe la señal a través de esta IL-6.
- Dosis: Administrado en jeringas o autoinyector precargados cada dos semanas (c2s) en dosis de 200 mg, con una dosis de 150 mg c2s para el tratamiento de anormalidades de laboratorio, tiene una afinidad por este receptor unas 20 veces superior que TCZ, y en los ensayos clínicos en distintos escenarios evaluados (falta de respuesta a MTX, intolerancia y/o fallo a anti-TNFa, y en intolerantes a MTX), que se detallan a continuación, ha demostrado una eficacia similar.

FAME biológicos

Los FAME biológicos son proteínas aprobadas para el tratamiento de la AR siendo estos: los fármacos anti-TNF- α , el rituximab, el abatacept, el tocilizumab y el anakinra.

- Anti-TNF- α : Es una citocina producida por células del sistema inmune que causa inflamación, apoptosis y destrucción articular. Los anti-TNF- α son anticuerpos monoclonales que bloquean al TNF- α neutralizando sus efectos. Primera terapia biológica aprobada para el tratamiento de la AR incluye 5 fármacos: adalimum-

ab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab.

- Rituximab (RTX): CD20 parece ser un canal de calcio implicado en la diferenciación de linfocitos B. Rituximab es un anticuerpo quimérico murino que actúa sobre CD20 en la superficie de los linfocitos B bloqueando su diferenciación.

Se utiliza en el tratamiento de la AR activa grave, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a otros FAME y/o anti-TNF- α , junto con MTX. Esta combinación reduce del daño articular observable mediante radiografía, y mejora la función articular y los parámetros clínicos de actividad de la enfermedad.

- Abatacept: proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) del linfocito T humano y el fragmento Fc modificado de la IgG1 humana. El dominio CTLA-4 se une a los receptores CD80/CD86, evitando su interacción con el receptor CD28 e inhibiendo la coestimulación necesaria para la activación de las células T CD4+.

El abatacept también es una molécula anti osteoclastogénica que se une a pre-osteoclastos inhibiendo su diferenciación, lo que explica su efecto antierosivo. Se utiliza como tratamiento de primera elección en la AR activa de moderada a grave del adulto tras una respuesta insuficiente a MTX, otros FAME clásicos y a anti-TNF α . Se recomienda su uso con MTX, u otros FAME en caso de intolerancia al MTX.

Tocilizumab: anticuerpo monoclonal que se une a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas e inhibe la señalización mediada por ambos. Este fármaco disminuye los niveles de VEGF, un mediador en la angiogénesis inducida por IL-6 y TNF α en sinoviocitos.

Anakinra: inhibidor competitivo de la IL-1 α y β que reduce el daño articular. Su utilización en la actualidad es excepcional, estando restringida al tratamiento de la artritis idiopática juvenil básicamente.

Nuevas Terapias Biológicas

- Anti-GM-CSF: GM-CSF es una citocina cuya producción está regulada principalmente por TNF- α . Su expresión está aumentada en la membrana y líquido sinovial de pacientes con AR promoviendo así la inflamación sinovial. Dentro de los anti-GM-CSF encontramos los siguientes fármacos:
- Mavrilimumab: anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor α del GM-CSF, inhibiendo la activación y diferenciación de neutrófilos y macrófagos. Ha dem-

ostrado una eficacia y seguridad elevada en ensayos clínicos de fase II.

- Otilimab: IgG monoclonal de alta afinidad totalmente humana dirigida contra el GM-CSF. En la actualidad se encuentra en ensayos clínicos de fase III.
- Namilumab, lenzilumab y gimsilumab: IgGs monoclonales totalmente humanas dirigidas contra el GM-CSF. En ensayos clínicos de fase I demostraron ser seguros y eficaces, sin embargo, de momento no se han publicado resultados de estudios de fase II.
- Anti IL-6R: anticuerpos monoclonales frente al receptor de la IL-6 (IL-6R). Dentro de los anti IL-6R encontramos los siguientes fármacos:
- Sarilumab: Se une al IL-6R soluble y de membrana bloqueando la señalización por IL-6. Se utiliza en la AR refractaria. Se diferencia del Tocilizumab por su mayor vida media y mayor afinidad por el IL-6R.
- Clazakizumab: Ha superado los ensayos clínicos de fase IIb con buena tolerancia y seguridad, no obstante, no hay ensayos en curso para la AR.
- Olokizumab: Ha completado los ensayos clínicos de fase III, sin resultados publicados.
- Sirukumab: Ha superado los ensayos clínicos de fase III demostrando mejoras significativas en la función articular e inhibiendo la progresión del daño articular.
- IL-2: citocina producida por células T CD4+ y células dendríticas activadas. A dosis altas, promueve la liberación de células T efectoras mientras que, a dosis bajas, promueve la activación de células T reguladoras. Por ello, administrada a dosis bajas presenta un amplio potencial terapéutico en diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Está en ensayos de fase Ib/IIa para evaluación de su seguridad y eficacia en pacientes con AR.
- IL-10: citosina producida por leucocitos, inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, como el TNF- α e IFN- γ , la presentación de antígenos y la proliferación celular. Dentro de este grupo encontramos:
- Dekavil: inmunocitoquina antiinflamatoria completamente humana compuesta por el anti-dominio A de fibronectina fusionado con IL-10. Este fármaco es capaz de actuar sobre los focos de neovascularización en cáncer y artritis. Ha sido utilizado en ensayos clínicos de fase II en combinación con MTX observándose buena tolerancia al mismo.

- Anti-fractalquina (anti-FKN): la fractalquina (FKN) es una quimiocina de la familia CX3CL que promueve la adhesión celular, la quimiotaxis, la angiogénesis y la osteoclastogénesis; además, aumenta la producción de mediadores inflamatorios, jugando un papel importante en la patogénesis de la AR. Los anticuerpos anti-FKN bloquean estas acciones para conseguir la remisión de la enfermedad. Recientemente han sido utilizados en ensayos clínicos de fase II demostrando una seguridad y eficacia prometedora con una respuesta dosis dependiente.

Terapia manual

La terapia manual ha sido utilizada por Fisiatras, Osteópatas, Quiroprácticos, Fisioterapeutas, Médicos especialistas en medicina física ya que se utiliza como un cuarto instrumento terapéutico que ayuda en las disfunciones del sistema músculo esquelético de origen mecánico y para el manejo del dolor.

Técnicas de terapias manuales:

- Movilizaciones globales
- Terapia miofacial
- Masoterapia
- Técnica de energía muscular
- Ejercicios flexibilizantes
- Drenajes linfáticos
- Masaje en puntos con acupuntura
- Manipulaciones
- Movilizaciones activas y pasivas

Las técnicas manuales estimulan la movilización de diversas estructuras anatómicas como los tejidos subcutáneos, la fascia, el músculo, las articulaciones a través de fuerza mecánica a los tejidos produciendo una mejoría en la circulación linfática y el retorno venoso provocando la reducción de la hinchazón.

“Manipulación Articular” es un movimiento pasivo de alta velocidad y corta amplitud aplicado con un impulso rápido que lleva a la articulación más allá del rango disponible de movimiento. Todo lo antes mencionado se utiliza para generar la reducción del dolor, la ansiedad, el estrés y la relajación muscular.

Terapia no convencional

Cada individuo es único en su afección, y en su diagnóstico y tratamiento se mezclan tanto manifestaciones físicas particulares como características psíquicas, emotivas, culturales de su propia existencia.

Así todos los tratamientos no convencionales, tienen un fundamento bioenergético naturalista, más allá de los logros de la ciencia y de la técnica, pero sin lugar a duda no por ello menos eficaces ni inocuos y económicos, de ese modo sucede con la Fitoterapia, Homeopatía, Acupuntura y técnicas afines, Hipnoterapia, Masajes Terapéuticos Tradicionales, Termalismo, Magnetoterapia, entre otros. El principio básico de su esencia es la autocuración por estímulo de los mecanismos naturales de recuperación, del hombre.

Fitoterapia:

Por su parte es un efectivo instrumento contra este mal facilitando con frecuencia el mejoramiento del proceso patológico y en ocasiones su desaparición, con la ventaja de que no llega a producir efectos tóxicos manifiestos y que actúa a diferentes niveles en el proceso inflamatorio, con calidad superior al fármaco de síntesis, pues aún cuando su principio activo suele ser más débil, la multiplicidad de principios presentes en ella posibilita una acción aditiva o potenciadora de los efectos farmacológicos entre los distintos principios.

En síntesis, si fuéramos a enfocar organizadamente el uso de antiinflamatorios fitoterapéuticos, lo haríamos en dos grandes grupos. Uno en el que incluiremos especies con principios que interfieren con las enzimas responsables de las síntesis de prostaglandinas y tromboxanos (ciclooxigenasa) y leucotrienos (5 lipooxigenasa), destacando, de las especies con compuestos fenólicos, todas aquellas con derivados del alcohol salicílico *Salix sp.p.* *Viola tricolor* y *Prímula Elatior*.

El otro grupo, incluye las plantas medicinales cuyos principios (terpenoides/ esteroides y polisacáridos) ejercen su actividad antiinflamatoria mediante mecanismos en los que intervienen reacciones inmunológicas ejemplo, la Artritis Reumatoide donde un sistema complemento hiperactivo genera factores inflamatorios humorales y formación de complejos inmunes, contribuyendo a su desarrollo clínico. En otros procesos autoinmunes opera con mayor fuerza la hiperactividad de los mecanismos de defensa (macrófagos y linfocitos T) con secreción excesiva de interleucinas (IL-1 y IL-2). Visto lo expuesto de la Fitoterapia puede entonces darse por cierto que con independencia del fundamento tradicional que sugiere su uso, existen sobradas razones científicas que acotan su validez.

Acupuntura:

La Acupuntura ofrece una solución efectiva para el dolor propio de esta patología y para esos fines ha sido utilizada. La explicación científica de los mecanismos de acción de este proceder respecto al dolor ha sido parcial y cautelosa, aun cuando sus efectos no sólo analgésicos, sino también de otra naturaleza, sí están ampliamente probados.

el empleo de la Acupuntura provoca múltiples efectos enunciados en variadas ocasiones: elevación del umbral del dolor, sedación, homeostasis o de regulación (dicho de otra forma restablecedor del equilibrio del organismo, función a cargo de los nervios Simpático y Parasimpático derivaciones del sistema nervioso autónomo en combinación con el sistema endocrino, y propulsores, en muchos casos de mecanismos reguladores de la respiración, ritmo cardiaco, presión sanguínea, excreción urinaria, metabolismo, sudoración, temperatura, equilibrio iónico en la sangre y parámetros vitales; en fin muchos mecanismos y/ o estructura o funciones, que en la Artritis Reumatoide y otras enfermedades reumáticas, con frecuencia se afectan.

Otro efecto en la Acupuntura útil es su acción inmunomoduladora, además de tranquilizante y calmante sobre las formaciones reticulares y favorecedora de las funciones motoras.

Respecto al dolor, todo parece indicar que lo más aceptable, desde el punto de vista neurológico es la teoría del «Control de Entrada» esgrimida por R. Melzack y P.D. Wall, atendiendo a la cual la percepción del dolor es modulada por una o varias entradas funcionales en las vías del sistema nervioso central. En circunstancias normales, las vías referidas permanecen abiertas y los impulsos dolorosos tienen libre paso; al insertarse las agujas, parte un segundo impulso que las bloquea y provoca su cierre, de manera que se produce una competencia entre los impulsos del dolor y no dolor, cuya consecuencia directa es la omisión cerebral del registro de dolor.

En esta técnica, operan además mecanismos humorales que determinan aumento del umbral del dolor y algunos trabajos como los de Bruce Pomeranz y colaboradores apuntan a que las endorfinas naturales juegan un papel preponderante; otros estiman que la 5-hydroxi triptamina (serotonina) y la noradrenalina envuelven activamente el mecanismo de analgesia acupuntural, extremo reforzado por el hallazgo de endorfinas producidas por la Pituitaria y las encefalinas originadas por el cerebro medio.

De todo lo expuesto no cabe dudas que la Medicina Tradicional y Natural es una opción cierta, eficiente, eficaz,

económica, inocua y confiable para tener en cuenta en los programas de tratamiento de la Artritis Reumatoide y otras enfermedades reumáticas.

Campos electromagnéticos

El objetivo terapéutico de la AR incluye el alivio del dolor y la inflamación, la prevención del daño estructural y si es posible restaurar las alteraciones de la capacidad funcional. En los últimos años conseguir una actividad baja durante periodos prolongados se ha considerado un éxito importante.

La magnetoterapia consiste en la aplicación de un campo magnético sobre el cuerpo con fines terapéuticos, los campos electromagnéticos pulsados son muy utilizados por los fisioterapeutas, el campo electromagnético pulsado (PEMF, por sus siglas en inglés) es un método no invasivo, seguro y fácil de aplicar para tratar el dolor, la inflamación y las disfunciones asociadas con la artritis reumatoide y la osteoartritis.

Una revisión realizada sobre la aplicación de esta terapéutica en diferentes formas de artritis demostró de manera concluyente que PEMF no solo alivia el dolor en la artritis, sino que también permite la condroprotección, ejerce acción antiinflamatoria y ayuda en la remodelación ósea y esto podría desarrollarse como una alternativa viable para la artritis.

Se ha sugerido que los impactos fisiológicos del campo electromagnético de baja frecuencia tiene la capacidad de inducir diferentes cambios celulares incluyendo la reproducción y diferenciación celular, la muerte celular programada, nueva formación de ADN, síntesis de ARN, formulación de proteínas, fosforilación de proteínas, señalización redox y de mediadores inflamatorios, lo que conlleva a un de la producción de ATP, secreción hormonal, aumento de la actividad antioxidante de las enzimas y una acción metabólica celular mejorada a través de cascadas de señalizaciones moleculares lo que le confiere a la terapia PEMF numerosos efectos biológicos incluyendo la disminución de la inflamación y supresión del dolor.

Por los mecanismos de acción de la terapia PEMF se puede explicar los resultados obtenidos en este estudio, donde se ha logrado una regresión de los síntomas con una consecuente mejor calidad de vida.

Medicina natural

La medicina natural y tradicional (MNT) se basa en la utilización de terapias naturales y/o tradicionales con comprobada eficiencia en el tratamiento de múltiples afecciones, sobre todo en el tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). La utilización de

fitofármacos, acupuntura y moxibustión son reportadas como las principales alternativas terapéuticas que ofrece la MNT. Todas ellas han sido utilizadas en el tratamiento de enfermedades crónicas, sin embargo, no existe un conocimiento generalizado sobre el uso de la MNT en el tratamiento de las enfermedades reumáticas y sobre todo en el tratamiento de la AR.

Es por esto que teniendo en cuenta la alta incidencia de AR a nivel mundial y en Ecuador, los distintos grados de afectación que genera tanto a la capacidad funcional de los pacientes como a la percepción de CVRS, la toxicidad de los fármacos utilizados en su tratamiento y la no existencia en Ecuador de estudios que aborden este tema; se decide realizar esta investigación con el objetivo de dar a conocer la utilización de la MNT en el tratamiento de pacientes con AR atendidos en el Hospital Andino de Chimborazo (HACH) en el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2017. (Tabla 1).

Tabla 1. Terapias para la Artritis Reumatoide.

Terapia	Característica
Farmacológica	<ul style="list-style-type: none"> - Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD): <ul style="list-style-type: none"> - Metotrexato - AINES (Antiinflamatorios no Esteroideos) - Glucocorticoides
Biológica	<ul style="list-style-type: none"> - Sarilumab (SAR) - FAME biológicos: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-TNF-α - Rituximab (RTX) - Tocilizumab - Anakinra - Nuevas Terapias Biológicas: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-GM-CSF <ul style="list-style-type: none"> - Mavrilimumab - Otilimab - Namilumab - Anti IL-6R: <ul style="list-style-type: none"> - Sarilumab - Clazakizumab - Olokizumab - Sirukumab - IL-2 - IL-10: <ul style="list-style-type: none"> - Dekavil. - Anti-fractalquina (anti-FKN)
Manual	<ul style="list-style-type: none"> - Técnicas de terapias manuales: <ul style="list-style-type: none"> - Movilizaciones globales - Terapia miofacial - Masoterapia - Técnica de energía muscular - Ejercicios flexibilizantes - Drenajes linfáticos - Masaje en puntos con acupuntura - Manipulaciones - Movilizaciones activas y pasivas
No convencional	<ul style="list-style-type: none"> - Fitoterapia - Acupuntura
Electromagnética	<ul style="list-style-type: none"> - Magnetoterapia
Natural	<ul style="list-style-type: none"> - Fitofármacos - Acupuntura - Moxibustión

Fuente: Confección propia, 2022.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Según (Garulo et al., 2018), el manejo es interdisciplinario, basado en el seguimiento con ayuda de profesionales de la salud así como en conjunto con la terapia farmacológica, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad como el metotrexato que es un profármaco que se activa en el interior de las células mediante la adición en serie de residuos de glutamato muestra grandes resultados, mientras que los AINES son utilizados como monoterapia en periodos de 1-2 meses y pueden utilizarse en combinación con medicamentos inmunosupresores y los glucocorticoides que son utilizados de manera más apropiada como una alternativa para reducir la inflamación mientras se buscan otras opciones terapéuticas quiere decir utilizados como terapia de puente. Todos estos han demostrado ser muy útiles para tratar la sintomatología que ocasiona la AR, sin embargo, se ha podido constatar mediante investigaciones realizadas de artículos científicos que el metotrexato es la mejor alternativa terapéutica farmacológica con respecto a los demás debido a la menor cantidad de efectos adversos que produce.

Acorde a (Orozco et al., 2021) la terapia biológica especialmente los FAME biológicos son proteínas aprobadas para el tratamiento de la AR siendo estos: los fármacos anti-TNF- α , el rituximab, el abatacept, y tocilizumab y el anakinra; realizaron algunos estudios de comparación entre algunos de los fármacos y diversas entidades como: en enfermos tratados con MTX el estudio ORBIT, que comparó rituximab con la inhibición del TNF, en el estudio ADOCTA, que comparó tocilizumab (TCZ) con ADA en monoterapia, y por último la terapia frente a IL-6 mostró una mayor eficacia utilizando el DAS28 que el bloqueo del TNF, al evaluar las operaciones y principalmente los beneficios que pueden presentar, se concuerda con el autor debido a que se han encontrado bases de datos que aprueban algunos de ellos, identificándose como terapias confiables sin embargo se debe recalcar que la terapia biológica por lo general tienen un alto costo y por lo general es utilizada en países desarrollados donde el sistema de salud tiene el suficiente apoyo económico para invertir, pero que de cualquier forma muestra grandes beneficios en aquellos pacientes con una AR crónica.

Como menciona (Jessenea & Toledo, 2021), la terapia manual ha sido utilizada por varias ramas de la salud, incluyendo varios especialistas ya que es un instrumento terapéutico que ayuda a manejar el dolor cuando existen disfunciones a nivel del sistema músculo esquelético, coincidimos con el autor, porque de acuerdo a diferentes revisiones sistemáticas, estas se puede decir que estas técnicas manuales ayudan a la movilización del área afectada como son las articulaciones, lo cual se realiza

mediante la fuerza mecánica lo que produce mejoría en la circulación linfática y retorno venoso, por lo tanto se presentará reducción del edema.

Según (Alcaide et al, 2020), la terapia no convencional tienen un fundamento bioenergético naturalista, que son muy efectivos, inocuos y económicos en dónde se encuentra la Fitoterapia, Homeopatía, Acupuntura y técnicas afines, Hipnoterapia, Masajes Terapéuticos Tradicionales, Termalismo, Magnetoterapia, entre otros, es por esto que de acuerdo a varias revisiones en distintas bases de datos, acordamos lo dicho por el autor, ya que dos de las terapias no convencionales más importantes son la fitoterapia y la acupunturas, las cuales han demostrado ser efectivas para el tratamiento de la Artritis Reumatoide.

De acuerdo a (Rodríguez et al., 2019), la terapia electromagnética es un método no invasivo, seguro y sobre todo fácil de aplicar para tratar el dolor, la inflamación y las disfunciones asociadas con la artritis reumatoide y la osteoartritis, por lo que de acuerdo a revisiones en portales académico coincidimos con el autor, recalcando que esta terapia no solo alivia el dolor en la Artritis Reumatoidea, sino que también ayuda a la protección de los cartílagos del cuerpo humano, al mismo tiempo que actúa como un potente antiinflamatorio y ayudando a la remodelación ósea por lo que sería una alternativa adecuada para el tratamiento de la AR.

Según (Solis et al, 2019), la terapia natural tiene como objetivo fundamental tratar enfermedades crónicas no transmisibles como es el caso de la Artritis Reumatoide mediante el uso de fitofármacos, acupuntura y moxibustión, los cuales han resultado ser útiles para el tratamiento de múltiples afecciones, sin embargo según investigaciones en bases de datos pudimos ver que no existen datos generalizados sobre esta terapia para el tratamiento de la AR, es decir que aún falta evidencia, pero no significa que esta terapia no ayude en este tratamiento.

Novedad Científica:

Gracias a esta revisión científica se logró obtener datos e información de diferentes artículos y revistas de gran impacto que nos permitieron aclarar grandes interrogantes sobre el manejo adecuado de un paciente con AR desde su fase aguda como crónica, la cual aporta un gran conocimiento a los futuros profesionales de la salud en sus distintas especialidades.

CONCLUSIONES

Se recabó información sobre la terapéutica utilizada para el manejo de la artritis reumatoidea demostrando así que dentro del manejo inicial se utiliza terapia farmacología

como AINES, glucocorticoides y metotrexato, en los primeros estadios que duran aproximadamente 1 o 2 meses han mostrado ser efectivos sin embargo, los efectos secundarios que se presentan luego de este tiempo han sido muy notables y preocupantes para los pacientes, esto se les atribuyen principalmente al uso de glucocorticoides y AINES debido a que la mayor parte de complicaciones son las afecciones renales y gastrointestinales, mientras que el uso de metotrexato a diferencia de los otros ha logrado una mayor eficacia y disminución de la cantidad de efectos secundarios por lo que es una muy buena alternativa incluso para casos de AR crónica; siempre se debe recordar que cualquier tipo de terapia a usar debe ir de la mano con controles médicos para asegurar los beneficios que las múltiples alternativas.

Además se identificó que terapias como las biológicas como fármacos anti-TNF- α , rituximab, abatacept, tocilizumab y anakinra dan muy buenos resultados pero únicamente se encuentran aprobadas en casos especiales y en países de desarrollo donde se pueden costear, así también se ha identificado el uso de terapias de manejo, terapias convencionales, terapia electromagnética y terapia natural, esta última no ha demostrado cambios relevantes en la sintomatología de los pacientes debido a que no existen buenos fundamentos que la respaldan pero aún se encuentran en estudios; además se comprobó que la terapia electromagnética al igual que la terapia de manejo han mostrado grandes resultados favorables a nivel del desarrollo de la inflamación y la progresión de la enfermedad, así como la disminución de los efectos indeseables, aún no se ha encontrado una cura como tal pero con el avance de la ciencia y los nuevos descubrimientos se ha evidenciado que existe un mejor manejo con múltiples ventajas que benefician a los pacientes brindándoles una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcaide, L., Torralba, A. I., Serre, J. E., Cotarelo, C. G., Loza, E., & Sivera, F. (2020). Estado, control, impacto y manejo actual de la artritis reumatoide según los pacientes: encuesta nacional AR 2020. *Reumatología Clínica*, 18(3), 177-183. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X20302436>
- Corominas, H., & Díaz, C. (2018). Utilidad de sarilumab en la terapia de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin Supl*, 14(2), 42-48. <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-X1699258X18628603>
- García, M., & Loza, E. (2018). Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. *Reumatol. clin., Supl. (Barc.)*, 14(2), 3-6. <https://www.reumatologiaclinica.org/es-artritis-reumatoide-epidemiologia-e-impacto-articulo-X1699258X18628548>
- Garulo, C., Mateos, L., & Robledillo, J. (2018). Enfermedades reumáticas en la adolescencia. Artritis idiopática juvenil. Conectivopatías. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(61), 3588-3600. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218301896>
- Hernández, J., Baños, C. J., Palafox, C. A., Navarro, J. E., Reyes, Z., & Valle, J. F. M. (2018). Combinaciones de autoanticuerpos y su asociación con variables clínicas en artritis reumatoidea. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 52(1), 49-60. <https://www.redalyc.org/journal/535/53568572007/53568572007.pdf>
- Jessenea, L., & Toledo, T. (2021). Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en Ciencias de la Salud en Terapia Física y Deportiva (Bachelor's thesis, Universidad Nacional de Chimborazo). <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/7955/1/7.%20Trabajo%20de%20titulaci%C3%B3n-%20LADY%20JESSENEA%20TOLEDO%20TOLEDO-TER-FISC.pdf>
- Lescano, M., Solis, U., & Rosero, L. (2019). Complicaciones articulares severas en la artritis reumatoide. *Revista Cubana de Reumatología*, 21(1), 1-5. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubreu/cre-2019/cres191t.pdf>
- Macazana, D., Sito, L., & Romero, A. (2021). Psicología educativa. NSIA Publishing House Editions. <http://fs.unm.edu/PsicologiaEducativa.pdf>
- Martínez, G., Torres, B., Sánchez, V., Martiatu, M., & Rodríguez, C. (2021). Autoanticuerpos para diagnóstico y pronóstico en artritis reumatoide: inmunoensayo cubano con péptido citrulinado del fibrinógeno. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 11(1), 1-10. <http://scielo.sld.cu/pdf/aacc/v11n1/2304-0106-aacc-11-01-e835.pdf>
- Martínez, R., Morán, P., Arroyo, J., Expósito, M. V., & Díaz, M. V. (2021a). Artritis reumatoide. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(30), 1669-1680. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541221000846>

- Orozco, V., Burgos, M., Girón, L., & Pacheco, R. (2021). Terapia biológica en artritis reumatoidea: una revisión de reacciones adversas. *Revista Colombiana de Reumatología*. 29(1), 1-77. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812321000876?via%3Dihub>
- Rodríguez, A. J. A., Herrera, F. R., Páramo, E. C., Quimbaya, O. Y. M., & Gélvez, Y. A. C. (2021). Factores asociados con fracturas vertebrales asintomáticas en pacientes con artritis reumatoide en un servicio de reumatología de Bogotá (Colombia). *Revista Colombiana de Reumatología*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812321001055>
- Rodríguez, V. B., Salazar, R. C., Martínez, Y. A., & Tapia, A. J. (2019). Campos electromagnéticos pulsados en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación*, 11(3), 1-12. <http://www.revrehabilitacion.sld.cu/index.php/reh/article/view/358/548>
- Secco, A., Alfie, V., Espinola, N., & Bardach, A. (2020). Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(3), 532-540. <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2020.v37n3/532-540/>
- Trujillo, M. (2021). Artritis reumatoide como factor de riesgo para enfermedad de reflujo gastroesofágico. (tesis de grado de la Universidad Privada Antenor Orrego). http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/7707/1/REP_MEHU_MAR%c3%8dA.TRUJILLO_ARTRITIS.REUMATOIDE.FACTOR.RIESGO.ENFERMEDAD.REFLUJO.GASTROESOF%c3%81GICO.pdf
- Urbina, C., Carrera, G., Quintana, O., & Guama, L. (2020). Actividad y tratamiento de la Artritis Reumatoide. *Revista Cubana de Reumatología*. 22(3), 1-14. <http://scielo.sld.cu/pdf/rcur/v22n3/1817-5996-rcur-22-03-e856.pdf>