

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**Determinación de anticuerpos anti-Péptido Cíclico Citrulinado (anti-CCP) como  
marcador serológico de Artritis Reumatoidea Temprana**

**Informe de Tesis**

Presentado por:

**Yakira Nineth Sicá Ochoa**

Para optar al título de:

**Química Bióloga**

**Guatemala, febrero de 2007**

## ÍNDICE

I.	Resumen	1
II.	Introducción	3
III.	Antecedentes	5
	A. Artritis Reumatoidea (AR)	5
	1. Generalidades	5
	2. Etiología	6
	3. Patología y patogénesis	7
	4. Características clínicas	10
	5. Diagnóstico diferencial	11
	6. Manifestaciones articulares	12
	7. Manifestaciones extraarticulares	14
	8. Diagnóstico	16
	9. Anticuerpos anti-CCP	19
	10. Tratamiento	21
IV.	Justificación	30
V.	Objetivos	31
	A. General	31
	B. Específicos	31
VI.	Hipótesis	32
VII.	Materiales y Métodos	33
	A. Universo y muestra de trabajo	33
	B. Recursos	33
	C. Metodología	34
	D. Diseño de la investigación	38
VIII.	Resultados	40
IX.	Discusión de resultados	49
X.	Conclusiones	55
XI.	Recomendaciones	57
XII.	Referencias	58
XIII.	Anexos	63



## I. RESUMEN

Con el propósito de determinar el porcentaje de resultados positivos para anticuerpos anti-CCP, se determinó la concentración de estos anticuerpos en 96 pacientes de ambos sexos que asistieron al Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP- durante el mes de marzo de 2006. Los criterios de inclusión fueron: presentar dolor articular y estar comprendidos entre las edades de 25 a 60 años. La artritis reumatoidea (AR) en etapa temprana se definió como la AR con menos o igual a tres meses de presentar dolor articular y AR en etapa tardía como la AR con más de tres meses de presentar dolor articular. La determinación de anticuerpos anti-CCP por considerarse un marcador serológico de AR en etapa temprana, permitió incluir en el estudio a pacientes con menos de tres meses de presentar dolor articular. Previo a la toma de muestra los pacientes autorizaron por escrito su participación en esta investigación, luego fueron sometidos a una entrevista en la cual se recopilaron datos como: edad, sexo, síntomas relacionados con AR, padecimiento de otras enfermedades y estado gestacional en pacientes de sexo femenino. Los resultados obtenidos fueron almacenados en una hoja electrónica del programa Excel y analizados por medio del programa EpiInfo 2002. La asociación de variables se realizó por medio del estadístico *chi cuadrado* y la concordancia entre los resultados de FR y anticuerpos anti-CCP con *kappa*. A todas las muestras (n=96) se les determinó el FR por medio del método de aglutinación con partículas de látex recubiertas con antiglobulina humana IgG y los anticuerpos anti-CCP por el método de inmunoensayo ligado a enzimas (EIA) automatizado. Se encontraron 4 casos con FR positivo y 2 con anticuerpos anti-CCP positivo. Los datos de esta investigación demuestran que el porcentaje de resultados positivos de anti-CCP obtenidos en la muestra estudiada fue 2 por ciento (2/96), encontrándose 1 caso en un paciente de sexo femenino de 50 años de edad y el otro en uno de sexo masculino de 34 años de edad, ambos con una concentración de anti-CCP mayor a 340 UI/mL. El paciente de sexo femenino con un título de FR de 128 UI/mL y el de sexo masculino con 64 UI/mL. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los resultados de FR y las variables estudiadas ( $p>0.05$ ). En contraste, hubo asociación estadísticamente significativa entre los resultados de anti-CCP y las siguientes variables:

enrojecimiento articular y dolor en las articulaciones metatarsofalángicas ( $p < 0.05$ ). Aún cuando el número de casos positivo para FR no coincide con el número de anticuerpos anti-CCP positivos, se encontró buena concordancia entre los resultados obtenidos por ambos métodos ( $kappa = 0.657$ ). Durante el muestreo se observó que el sexo femenino y de edad comprendida entre 54 a 60 años es el más expuesto a sufrir dolor articular. Se encontró que los síntomas mayormente manifestados por los pacientes fueron rigidez matutina y dolor articular simétrico. Además, los dos casos encontrados con anticuerpos anti-CCP positivos refirieron tener más de tres meses de presentar dolor articular, lo cual es indicativo de artritis reumatoidea en etapa tardía. Por lo que el tratamiento indicado para estos pacientes son los medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD) los cuales pueden provocar efectos secundarios, sin embargo se puede prevenir la discapacidad total.

## II. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica, articular y extrarticular. La AR en etapa temprana puede seguir tres posibles cursos: autolimitada, levemente progresiva y progresiva. La enfermedad se puede presentar a cualquier edad pero su inicio ocurre comúnmente entre los 25 a 60 años. A pesar de que es una enfermedad más frecuente en el sexo femenino (relación 3:1), su curso clínico es más severo en hombres. Además, es una de las enfermedades más discapacitantes que existen, por lo que el impacto económico tanto para la sociedad como para el paciente es significativo. El impacto económico incluye: pérdida de oportunidades de trabajo, estrés en las relaciones, disminución de la capacidad laboral y disminución de los ingresos familiares. Se calcula que la prevalencia es de alrededor del 1 al 2 por ciento de la población a nivel mundial (1, 2-5).

El diagnóstico de AR en etapa temprana es muy difícil, por lo que en 1998 se inició el estudio con anticuerpos anti-CCP, desarrollándose en el año 2001 una segunda generación de péptidos cíclicos citrulinados (CCP) para la determinación de anticuerpos anti-CCP. La sensibilidad obtenida fue de 68 por ciento y la especificidad de 97 por ciento; la sensibilidad es similar a la del factor reumatoideo (FR: 50 a 90 por ciento) pero en especificidad lo supera (FR: 70 a 90 por ciento). El FR también puede encontrarse positivo en casos de lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, dermatomiositis y malaria (3).

La intervención terapéutica en etapa temprana, reduce la actividad de la enfermedad, la progresión y la mortalidad. Sin embargo, el diagnóstico en etapa temprana basado tanto en el criterio clínico como en los marcadores serológicos convencionales, es muy difícil debido a que la proteína C reactiva (PCR), indicador de fase aguda, suele encontrarse dentro del rango de referencia normal (menor de 6 mg/L) hasta en un 60 por ciento y el FR positivo solamente en un 40 por ciento. Por el contrario, la determinación de anticuerpos anti-CCP ha logrado diagnosticar AR en pacientes con ausencia de síntomas y factor reumatoideo negativo. Los anticuerpos anti-CCP son inmunoglobulinas de tipo IgG,

que reconocen antígenos citrulinados derivados de la proteólisis y apoptosis que tienen lugar durante el proceso de destrucción articular en pacientes con AR (1, 2, 6, 7).

Mediante la presente investigación, se determinó la concentración de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) como marcador serológico de AR en etapa temprana en pacientes con dolor articular que asistieron al Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP- por medio del método inmunoensayo enzimático (EIA) automatizado con el propósito de establecer el porcentaje de resultados positivos. De esta manera se generaron los primeros datos propios de Guatemala, a la vez, se amplió la información a cerca de la situación de la AR en Latinoamérica.

### III. ANTECEDENTES

#### A. Artritis Reumatoidea (AR).

##### 1. Generalidades:

La AR es una enfermedad autoinmune, sistémica crónica que afecta de manera predominante articulaciones y con frecuencia otros órganos (artritis extrarticular). La AR en etapa temprana puede seguir tres posibles cursos: autolimitada, levemente progresiva y progresiva (2, 3, 8, 9).

Estudios clínicos sobre la AR en etapa temprana han usado los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (ACR) para su diagnóstico y han especificado una duración de la enfermedad entre uno y tres años (ver Cuadro 1, Anexo 2). La mayoría de los estudios consideraron como diagnóstico de AR un tiempo no mayor de dos años de la duración de los síntomas en el momento del diagnóstico. Se puede definir como AR muy temprana a cualquier artritis con una duración no mayor de tres meses en la cual se cumplan con los criterios del ACR (1, 8).

La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, a partir de los 16 años, pero su inicio ocurre más comúnmente entre los 25 a 60 años. A pesar de que la AR es una enfermedad más frecuente en el sexo femenino (relación 3:1), su curso clínico es más severo en hombres. En la AR, los factores de riesgo de mortalidad prematura son: edad avanzada, sexo masculino, títulos altos del factor reumatoideo y bajo nivel de educación. Sin embargo, un estudio retrospectivo realizado en Colombia llevado a cabo en el hospital San Juan de Dios (en Bogotá) mostró que el 15 por ciento de las muertes de pacientes con AR se debió a la enfermedad (1).

El impacto en costos, tanto para el sistema de salud como para el paciente es importante; en un estudio realizado en Estados Unidos en el año 1994, el costo para el sistema de salud fue de 1,470 millones de dólares. Las personas condicionaron un costo de tres veces más en cuidados médicos, dos veces en hospitalizaciones y cuatro veces en consultas médicas que la población sin artritis. Los costos personales incluyen pérdida de oportunidades de trabajo, disminución de las actividades recreacionales y estrés en las

relaciones. Los costos para la sociedad incluyen disminución de la capacidad laboral, disminución de los ingresos familiares e impacto económico (1, 5, 10-12).

Se calcula que la prevalencia es de alrededor de 1 a 2 por ciento de la población a nivel mundial. Considerada como una de las enfermedades más discapacitantes, a los 10 años de iniciada la AR, menos de un 50 por ciento de los pacientes tiene la capacidad de continuar trabajando, por lo que condiciona disminución en los ingresos económicos familiares. La tasa de mortalidad estandarizada (TME) que corresponde a la relación entre muertes observadas y muertes esperadas, mostró un aumento del índice en pacientes con AR en comparación con la población general (TME: 1.2 - 2.3) (1, 13-15).

## **2. Etiología:**

A pesar de la intensa investigación, se desconoce la etiología de la AR, pero se cree que podría ser la respuesta del huésped con susceptibilidad genética a un agente infeccioso, desencadenando una reacción inmunitaria contra componentes de la articulación o por retención de productos microbianos en los tejidos sinoviales. Entre los posibles microorganismos causales están: estreptococos, mycoplasmas, virus Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), parvovirus y virus de la rubéola. El EBV y el colágeno tipo 2 tienen epitopos homólogos en la cadena del HLA-DR4 (ver Anexo 1), por reacción cruzada hay ataque al cartílago rico en este tipo de colágeno. El EBV infecta células B policlonales activadoras, por lo que es capaz de estimular la producción de autoanticuerpos, incluyendo el FR. Se ha encontrado mayor número de células B infectadas con el EBV en sangre que en tejido sinovial de pacientes con AR (8, 16).

En la actualidad, existen tres áreas de investigación interrelacionadas que parecen ser las más prometedoras: factores genéticos del huésped, sistema autoinmune e infección microbiana persistente. Se ha demostrado con claridad una susceptibilidad genética, debido a que ocurre en grupos de familia y es más frecuente en gemelos monocigotos que en dicigotos. En casi todas las poblaciones de pacientes con AR está muy aumentado el alelo y el antígeno HLA-DR4 del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). La AR es una enfermedad autoinmune similar a otras enfermedades relacionadas con el complejo mayor de histocompatibilidad clase II. Los FR son un grupo de inmunoglobulinas (ver Anexo 1)

de tipo IgM de elevado peso molecular que reconocen el fragmento Fc (ver Anexo 1) de las propias inmunoglobulinas. En el 80 por ciento de pacientes con AR activa presentan estos FR producidos por linfocitos B en la sangre y en líquido sinovial. Los títulos altos de FR sérico se relacionan con una afección articular más grave y con manifestaciones extraarticulares, en especial nódulos subcutáneos. El FR IgM puede reaccionar con cinco moléculas IgG para producir complejos muy grandes (coeficientes de sedimentación de 22S), que al parecer participan en la patogénesis de la sinovitis reumatoidea. También se han descritos FR de tipo IgG, IgA, IgE e IgD (ver Anexo 1) (8, 17-20).

### **3. Patología y patogénesis:**

La característica anatomopatológica de la AR es la proliferación de la membrana sinovial con erosión del cartílago articular y el hueso subcondral. Estudios realizados indican predisposición genética, aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes con AR tienen antecedentes de familiares en primer grado de consanguinidad con AR. También hay asociación con HLA-DR4 y menor frecuencia con HLA-DR1 y HLA-DR10 que forman el "epitopo reumatoideo" (ver Anexo 1), el cual es un tipo de receptor que expresan las células CD4<sup>+</sup> (ver Anexo 1) para reconocer el antígeno e iniciar el proceso. Debido a que hay mayor incidencia de la enfermedad en mujeres y que en el 80 por ciento de las mujeres embarazadas desaparece la enfermedad, apareciendo un mes después del parto, se ha planteado la influencia de factores hormonales (8, 21).

Aunque se desconocen los fenómenos que inician el proceso, las alteraciones iniciales incluyen: lesiones microvasculares y proliferaciones moderadas de células sinoviales con edema intersticial e infiltración perivascular por linfocitos mononucleares de preferencia linfocitos T (ver Anexo 1), rara vez se encuentran leucocitos polimorfonucleares y células plasmáticas. A medida que progresa el proceso, aumenta la hiperplasia de células de recubrimiento, tanto del tipo A positivas a DR (tipo macrófago) como B negativas a DR (tipo fibroblasto), y el estroma subsinovial normalmente acelular se ingurgita con células mononucleares de inflamación, que pueden reunirse en agregados o folículos, en especial alrededor de vénulas capilares. La composición de los infiltrados celulares varía, en algunos infiltrados predominan células CD4<sup>+</sup>, otros son ricos en células

plasmáticas y algunos tienen una población mixta de células interdigitantes (dendríticas), también es común encontrar células cebadas. En ocasiones, es posible observar centros germinales ricos en linfocitos B (ver Anexo 1). La sinovia proliferante (pannus) se torna vellosa y vascularizada por arteriolas, capilares y vénulas (8, 22).

Entre los mecanismos inmunológicos celulares y humorales propuestos, se encuentra un mecanismo celular que incluye la activación de linfocitos T colaboradores  $CD4^+$  (infiltrantes) por algún antígeno o antígenos desconocidos, presentado por células positivas a DR (sinoviocitis tipo A, macrófagos, células dendríticas). A continuación se liberan citocinas y diversos mediadores solubles que promueven mayor proliferación e inflamación de la membrana sinovial, posteriormente ocurre la destrucción articular (ver Cuadro 2, Anexo 2). Los mediadores propuestos que provocan la destrucción sinovial son: citocinas, TNF, IL-1, IL-5, IL-6, interferón gamma y factores de crecimiento (GM-CSF, TGF- $\beta$ ) (ver Anexo 1), así como las elastasas y proteasas liberadas por los leucocitos y sinoviocitos. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 producidos localmente por los macrófagos son los que intervienen inicialmente. La IL-1, induce la producción de colagenasa y prostaglandina  $E_2$  por los sinoviocitos. Esta monocina proinflamatoria estimula a sinoviocitos, fibroblastos y condrocitos, los cuales liberan enzimas que degradan proteoglicanos y colágeno contribuyendo a la destrucción articular (8, 9, 21, 22).

Los mecanismos humorales se apoyan en que se ha comprobado la producción local de factor reumatoideo dentro de la membrana sinovial, la formación de complejos inmunológicos IgM e IgG, y la activación y consumo del complemento a través de la vía clásica. Las células  $CD4^+$  activadas son las encargadas de estimular simultáneamente a las células B, haciendo que se formen autoanticuerpos, principalmente de tipo IgM. Alrededor del 80 por ciento de los pacientes con AR tienen autoanticuerpos (IgM) dirigidos contra la porción Fc de la IgG autóloga (factores reumatoideos). Las secuelas de la activación del complemento incluyen aumento de la permeabilidad vascular y fagocitosis de los complejos inmunológicos por células fagocíticas. Con frecuencia se observan agregados de complejos inmunológicos dentro de leucocitos polimorfonucleares en el líquido sinovial, suero y membranas sinoviales, y se denominan “células AR” o “ragocitos”. Los inmunocomplejos circulantes son la causa de las manifestaciones extraarticulares; se

localizan dentro del cartílago inflamado, activan el complemento, a las cininas, a las células fagocíticas, la liberación de enzimas lisosómicas, favorecen la reacción inflamatoria sinovial y la degradación del cartílago (8, 22).

Además, en el desarrollo de la inflamación de la AR se distinguen tres fases: inflamación sinovial y perisinovial, desarrollo de pannus, fibrosis y anquilosis (8, 9).

**a. Primera fase (de inflamación sinovial y perisinovial):**

La primera fase es caracterizada por: edema del estroma sinovial, lo que produce eminencias o proyecciones vellosas hacia la cavidad (hipertrofia vellosa); proliferación de células sinoviales que se disponen en 6 a 9 capas (normalmente están dispuestas 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, así como escasos leucocitos; exudado fibrinoso en la superficie sinovial y, en menor grado en el estroma, la fibrina puede convertirse en un material granular, el líquido sinovial contiene leucocitos y complejos inmunes; daño de pequeños vasos (vénulas, capilares y arteríolas) que consiste en tumefacción endotelial, engrosamiento de la pared, infiltración de algunos leucocitos, trombosis y hemorragias perivasculares; microfocos de necrosis (8, 9).

**b. Segunda fase (de proliferación o desarrollo de pannus):**

Si la inflamación persiste se desarrolla el pannus (ver Anexo 1), 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 dos mecanismos: desarrollo de tejido granulatorio junto a proliferación de células sinoviales con destrucción directa del cartílago articular y liberación de enzimas lisosomales de sinoviocitos, polimorfonucleares y macrófagos; entre las enzimas están: proteasas ácidas y neutras, colagenasas y enzimas proteolíticas capaces de fragmentar proteoglicanos y fibras colágenas. La depleción de proteoglicanos con pérdida de la metacromasia del cartílago es causada por las proteasas liberadas. La prostaglandina E2,

sintetizada por la membrana sinovial afectada, tiene un papel importante en la reabsorción ósea también participan enzimas del líquido sinovial (8, 9).

**c. Tercera fase (de fibrosis y anquilosis):**

En ella se produce deformación e inmovilidad articular. El tejido granulatorio 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 (8, 9).

**4. Características clínicas:**

La forma de inicio de la AR es muy variable en los distintos pacientes. En la mayoría se desarrolla dolor articular, rigidez y enrojecimiento articular que usualmente empeora en las mañanas o después de un período de inactividad. Al examen físico se puede encontrar inflamación simétrica con dolor a la presión de las pequeñas articulaciones de manos y pies, de acuerdo con el grado de actividad de la enfermedad de base, un compromiso de articulaciones mayores con presencia de sinovitis. Con frecuencia, las primeras áreas sintomáticas son una o más articulaciones pequeñas de manos, muñecas, hombros o rodillas, metatarsfalángeas o todas. La molestia músculo-esquelética puede acompañarse de malestar y fatiga. A medida que progresa la enfermedad, se presenta tumefacción articular, hipersensibilidad y coloración roja o azulosa. El patrón de afección es poliarticular y simétrico, que incluye las articulaciones interfalángeas proximales, metacarpofalángeas, muñecas, codos, hombro, rodillas, tobillos y metatarsfalángeas (1, 8, 23-25).

Una molestia notable en la AR es la rigidez articular, en especial si dura más de una hora por la mañana y después de un período de inactividad. Este síntoma es tan característico que con frecuencia se utiliza en la práctica clínica y en estudios de investigación para cuantificar la actividad del proceso inflamatorio. A medida que evoluciona la afección, el paciente puede tener cada vez mayor dificultad por el dolor y la rigidez, así como deterioro de la función articular. En la AR activa es frecuente que exista

anemia normocítica normocrómica debido a la insuficiencia de la médula ósea para producir una adecuada cantidad de glóbulos rojos que sustituyan a los que se pierden; en la médula ósea se pueden detectar grandes cantidades de hierro almacenado. Por tanto, los suplementos de hierro no son beneficiosos debido a que el hierro no es metabolizado. También se pueden hallar otras anomalías sanguíneas como conteos de plaquetas que llegan a ser muy altos y en algunos casos muy bajos (1, 8, 23).

Igual que su inicio, la evolución de la AR es muy variable, es usual que en las primeras etapas existan fluctuaciones en la actividad de la enfermedad. Posteriormente, en la mayoría de los pacientes ocurren deformaciones articulares y grados variables de incapacidad. Algunos enfermos presentan una evolución progresiva que origina incapacidad temprana, en casos severos las complicaciones se pueden extender al sistema circulatorio, los vasos sanguíneos y las glándulas linfáticas produciendo la muerte, pero la regla es: periodos repetidos y cierto grado de remisión. Para la remisión, es necesario que se satisfagan cuando menos cinco de los siguiente requerimientos durante dos meses consecutivos: rigidez matutina no mayor de 15 minutos; ausencia de fatiga; falta de dolor articular; que no exista hipersensibilidad articular o dolor durante el movimiento; ausencia de tumefacción de tejidos blandos en articulaciones o tendinosas; velocidad de sedimentación eritrocitaria menor de 30 mm/hr en mujeres y 20 mm/hr en hombres (1, 8, 26).

### **5. Diagnóstico diferencial:**

Las consideraciones en el diagnóstico diferencial de la AR son múltiples. A veces, una persona se retira por la noche sin síntomas y despierta con artritis generalizada aguda. Este inicio rápido de dolor que afecta articulaciones, tejidos blandos vecinos y músculo puede simular y debe diferenciarse de miositis aguda, síndrome viral, artritis séptica o por formación de cristales. En ocasiones, algunos pacientes tienen episodios recurrentes de monoartritis aguda, tan graves que simulan gota y suelen durar 24 a 48 horas. Entre las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial se encuentran: endocarditis bacteriana, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, poliomiostitis y vasculitis (ver Cuadro 3, Anexo 2) (8, 11).

## **6. Manifestaciones articulares:**

La AR puede afectar cualquier articulación diartrodial. Las que incluye con mayor frecuencia son las articulaciones pequeñas de manos, muñecas, rodillas y pies. Con el tiempo, también incluye codos, hombros, articulaciones esternoclaviculares, caderas y tobillos. Con menor frecuencia se afecta las articulaciones temporomandibulares y cricoaritenoides. La afección raquídea suele limitarse a las articulaciones cervicales superiores. En contraste con las espondiloartropatías, la AR no causa sacroilitis ni afección clínica importante en las áreas raquídeas lumbar o torácica (8, 27).

### **a. Manos:**

Uno de los primeros signos más comunes es la tumefacción de las articulaciones interfalángica proximal, que confiere un aspecto fusiforme a los dedos. También es frecuente la tumefacción bilateral y simétrica de las articulaciones metacarpofalángicas. Por lo general, la AR no afecta las articulaciones interfalángicas distales, lo cual es un signo útil para diferenciar AR de la osteoartritis y artritis psoriásica. Se desarrollan deformaciones en cuello de cisne por hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales aunada a flexión de las interfalángicas distales. Estas alteraciones originan pérdida de la fuerza, de destreza en las manos y de la capacidad para conservar una buena presión. Las erosiones sinoviales de los tendones extensores, por lo general en el dorso de la muñeca, pueden originar rotura súbita y pérdida de la capacidad para extender uno o más dedos de la mano (8, 27).

### **b. Muñecas:**

La AR siempre afecta las muñecas, suele ocurrir cierta pérdida de movilidad para la flexión y extensión. Con frecuencia se comprime el nervio mediano por la sinovia proliferante, lo que origina el síndrome de túnel del carpo. En este síndrome, el paciente nota parestesia o dolor en los dedos pulgar, índice y medio, y en el lado radial del anular. Los síntomas empeoran por la noche o al realizar actividades relacionadas con flexión sostenida de la muñeca (8, 27).

**c. Rodillas:**

Es común que haya proliferación y derrame sinovial en estas articulaciones debido al peso que soportan. Los derrames se descubren por la observación de un “signo de abultamiento” a lo largo de la cara interna de la rótula. Puede haber atrofia del cuádriceps y la contractura en flexión de la rodilla, alterando la marcha. Es posible que se formen quistes poplíteos (Baker) por derrame o por proliferación sinovial hacia la bolsa semimembranosa. Estos quistes pueden romperse hacia la pantorrilla, lo que produce síntomas y signos que simulan tromboflebitis (8, 27).

**d. Pies y tobillos:**

Las articulaciones metatarsofalángicas son los sitios que se afectan con mayor frecuencia. La subluxación de las cabezas metatarsianas hacia las plantas de los pies, las deformaciones en grifo y en valgo de los dedos de los pies originan dolor y dificultad para el uso del calzado (8, 27).

**e. Cuello:**

Son comunes el dolor y la rigidez de cuello. Como en otras articulaciones, el proceso reumatoide puede originar erosión ósea y de ligamentos en el raquis cervical. Rara vez, hay compresión de médula espinal con manifestaciones neurológicas, pero constituye una urgencia neuroquirúrgica. La cefalea occipital, frontal, o ambas es un signo premonitorio común de debilidad en las extremidades, incontinencia vesical o intestinal o cuadriplejía franca. También pueden comprimirse las arterias vertebrales, lo que origina insuficiencia vertebrobasilar con vértigo o síncope, en especial en la mirada hacia abajo. Puede haber inclinación de la cabeza por colapso en masa lateral de las vértebras C1 y C2 (ver Anexo 1) (8, 27).

**f. Codos:**

La sinovitis proliferativa en el codo suele causar contracturas en flexión, incluso al inicio de la enfermedad. Es posible que se deteriore la supinación de la mano, en especial si disminuye de manera concomitante la movilidad del hombro (8, 27).

**g. Hombros:**

Es común la afección de las articulaciones glenohumeral, acromioclavicular y toracoescapular en AR avanzada pero no en la etapa temprana. Los síntomas típicos son limitación de la movilidad e hipersensibilidad justo abajo y afuera de la apófisis coracoides. La destrucción articular suele incluir rotura de la cápsula de la articulación y del húmero (8, 27).

**h. Caderas:**

La presencia de dolor en la ingle, la parte externa de los glúteos o en la parte inferior de la espalda pueden indicar afección articular de la cadera. Como la cápsula de la articulación de la cadera es muy poco distensible, puede haber dolor intenso si ocurre un gran derrame. Rara vez, la destrucción extrema de la cadera origina la protrusión del fémur hacia la pelvis (8, 27).

**7. Manifestaciones extraarticulares:**

En AR son comunes los síntomas generales, como malestar, fatiga, debilidad, fiebre y linfadenopatía leve. Todas las complicaciones extraarticulares ocurren casi de manera exclusiva en pacientes con FR positivo (8, 27).

**a. Piel:**

En los pacientes con AR puede haber presencia de nódulos subcutáneos y casi siempre acompañarse de FR sérico positivo. Los nódulos son más comunes en las estructuras periarticulares y en áreas sometidas a presión como codos, tendones extensores, flexores de manos y pies, tendones de Aquiles. También es común que haya eritema palmar y fragilidad de la piel. Puede haber dos formas de vasculitis, la primera es de pequeños infartos en forma de astilla en los pliegues de las uñas y la pulpa digital. La segunda forma es una vasculitis necrosante grave de arterias pequeñas y medianas no diferenciable de la periarteritis nodosa (8, 27).

**b. Manifestaciones cardíacas:**

La manifestación más común es la de una afección pericárdica. En el 40 por ciento de los pacientes se encuentra en la necropsia pruebas de afección del pericardio con lesiones fibrinosas antiguas. La pericarditis constructiva es un poco más frecuente y se presenta típicamente por disnea, insuficiencia cardíaca derecha y edema periférico. Las características del líquido pericárdico incluyen concentración baja de glucosa (menor de 60 mg/dL), aumento de los valores de LDH (mayor de 200 UI/L), concentraciones de C3 y C4 bajas (menor de 55 y 20 mg/dL, respectivamente) (ver Anexo 1) (8, 27).

**c. Manifestaciones pulmonares:**

Aunque se encuentra con frecuencia en la necropsia, la afección pleural reumatoide, por lo general es asintomática. En ocasiones, puede haber derrame pleural de tamaño suficiente para causar dificultad respiratoria. Típicamente, el líquido pleural es exudativo y la cifra de leucocitos varía mucho, pero suele ser menor de 5,000 células/microlitro. Las concentraciones de glucosa tienden a ser bajas en ausencia de infección (menor de 60 mg/dL) y el valor de LDH es alto (mayor de 200 UI/L). Las concentraciones C3 y C4 en el líquido de derrame pleural son bajas en comparación con la concentraciones séricas (menor de 55 y de 20 mg/dL, respectivamente). También es posible observar nódulos intrapulmonares, aunque suelen ser asintomáticos, pueden infectarse y formar cavidades o romperse hacia el espacio pleural y producir neumotórax. En los nódulos pulmonares pueden aparecer infiltrados similares pero característicos en relación a los infiltrados de pacientes con neumoconiosis. Además, es posible observar fibrosis intersticial difusa con neumonitis que puede progresar hasta un aspecto en panal de abejas, broncoectasia, tos crónica y disnea progresiva. No se afectan las grandes vías respiratorias y rara vez hay obstrucción de vías respiratorias pequeñas que evoluciona hacia una bronquiolitis necrosante (8, 27).

**d. Manifestaciones neurológicas:**

La proliferación de la sinovia que comprime los nervios puede producir neuropatías periféricas. Es común el síndrome del túnel del carpo y un atrapamiento similar del nervio

tibial anterior que puede originar parestesia con pie péndulo. La vasculitis reumatoide puede causar múltiple mononeuritis con pérdida de la sensibilidad en placas en una o más extremidades. El sistema nervioso central, por lo general no se afecta, aunque se han descrito nódulos reumatoides y vasculitis cerebral en las meninges (8, 27).

**e. Manifestaciones oftalmológicas:**

La complicación más frecuente es el síndrome de Sjögren y puede causar daño corneal por la resequedad ocular acompañada de xerostomía y crecimiento de la glándula parótida. La episcleritis es un trastorno que se cura espontáneamente, sin embargo causa enrojecimiento ocular y dolor leve; la escleritis es más dolorosa y puede originar deterioro visual. Si este trastorno progresa hasta el adelgazamiento tisular y permite observar la coloración azul oscura de la coroides se denomina escleromalacia perforante (8, 27).

**f. Síndrome de Felty:**

Esta tríada de artritis reumatoidea crónica, esplenomegalia y neutropenia suele acompañarse de linfadenopatía, hepatomegalia, fiebre, pérdida de peso, anemia y trombocitopenia. También puede haber hiperpigmentación y úlceras en las piernas. El síndrome se presenta típicamente en una fase tardía de la evolución de artritis destructiva y seropositiva. Los problemas clínicos más importantes son las infecciones recurrentes con microorganismos Gram positivo y no se correlacionan con la gravedad de la neutropenia. De manera característica, la médula ósea es hiperplásica, se cree que el hiperesplenismo y la destrucción de leucocitos mediada inmunológicamente, causa la neutropenia. La esplenectomía puede corregir esta alteración y evitar más infecciones en algunos pacientes, pero muchos no mejoran. El síndrome de “linfocitos granulares grandes”, que establece un trastorno premaligno de linfocitos T, puede simular un síndrome de Felty en pacientes con AR (8, 27).

**8. Diagnóstico:**

El diagnóstico de AR, se basa en el historial clínico, examen físico, pruebas de laboratorio y rayos X. Aunque, durante la primera etapa de la AR los rayos X suelen

resultar normales, los daños articulares que aparecen en los rayos X a medida que progresa la enfermedad, pueden ayudar a confirmar el diagnóstico. Entre los resultados que suelen sugerir la presencia de AR se incluyen pérdidas de hueso y de cartílago en los márgenes de la articulación, llamadas erosiones. En cuanto al estudio por imágenes, se ha mostrado en diversas publicaciones que la resonancia magnética nuclear (RMN) es útil para demostrar de manera más temprana que la radiografía convencional e incluso que el mismo examen físico, cambios articulares característicos de la enfermedad. La evaluación radiológica a los dos años muestra que hasta un 48 a 90 por ciento de pacientes desarrollan erosiones, pero en pacientes con enfermedad reciente (menos de 6 meses de enfermedad) la evaluación radiológica evidencia erosiones en un 13 a 15 por ciento de pacientes; la RMN lo hizo en un 45 por ciento de los mismos (28).

La presencia de FR puede ser un indicio de AR, pero el FR se puede encontrar en algunos casos de lupus eritematoso generalizado, esclerodermia, dermatomiositis y otras enfermedades, como rubéola, lepra y malaria. En fase temprana de la enfermedad, el FR es positivo sólo en un 40 por ciento de los pacientes con AR. Cuando la AR está más avanzada, el FR positivo se encuentra en el 80 por ciento de los pacientes e identifica a los de peor pronóstico. La PCR (ver Anexo 1) es una proteína de fase aguda, la cual no es específica de la enfermedad debido a que únicamente indica un proceso de inflamación. Sin embargo, su persistencia se asocia a mal pronóstico y es útil en la monitorización del tratamiento (8, 25).

En base al FR, se ha planteado dividir a la AR en tres tipos: Tipo I o autolimitada, con títulos bajos de FR; tipo II o levemente progresiva, con títulos altos de FR y buena respuesta a la terapia; y tipo III o progresiva, con títulos altos de FR y progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento (2, 8).

En el examen hematológico, es usual encontrar anemia normocítica normocrómica crónica con hematocrito de 30 a 35 por ciento. Las cifras de leucocitos y fórmula diferencial son normales, pero en la enfermedad sistémica grave puede haber eosinofilia. Es posible que las plaquetas estén elevadas por inflamación crónica. En la mayoría de los pacientes está elevada la velocidad de sedimentación eritrocitaria, pero sólo indica de un modo general la actividad de la enfermedad. Es característico que estén bajos los valores

del hierro sérico y la capacidad de unión del hierro, la anemia no responde a la administración de hierro, pero cuando es más grave puede ser eficaz la eritropoyetina. Además, en un 30 a 40 por ciento de los pacientes es posible encontrar anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia, por lo general en títulos bajos. Aunque en un 60 a 70 por ciento de los casos es posible determinar HLA-DR4 mediante tipificación de células B, no suele ser útil en el diagnóstico porque ocurre en casi 30 por ciento de personas normales. En el análisis de líquido sinovial suele haber una prueba de coágulo de mucina deficiente y leucocitosis de 5,000 a 20,000 células/mm<sup>3</sup>, con 50 a 70 por ciento de leucocitos polimorfonucleares (ver Cuadro 4, Anexo 2). La concentración de glucosa suele ser normal, pero en ocasiones los valores son muy bajos, incluso cuando no existe una artritis infecciosa superpuesta (8, 29).

Estudios realizados han demostrado que en los pacientes con AR, existen autoanticuerpos altamente específicos tales como anticuerpos anti-queratina (AKA), anticuerpos anti-factor perinuclear (APF) y anticuerpos anti-filagrina (AFA). Todos estos anticuerpos parecen reconocer un epitopo similar compuesto de péptidos citrulinados. La citrulina resulta de la modificación post-traducción del aminoácido arginina por la enzima peptidil arginina deaminasa (PAD). Otros anticuerpos encontrados son los anti-CCP, los cuales también reconocen antígenos citrulinados (30-32).

El FR no es específico para el diagnóstico de la AR debido a que puede encontrarse en algunos casos de lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica dermatomiositis, malaria entre otros; sin embargo el anti-CCP es una prueba muy específica (97 por ciento) y una de las más sensibles (68 por ciento) especialmente para identificar pacientes con AR en etapa temprana que aún no presentan sintomatología clínica y en aquellos con FR negativo. Así, la determinación de anticuerpos anti-CCP tiene una sensibilidad parecida a la del FR (50 a 90 por ciento) pero le supera en especificidad (70 a 90 por ciento). Además, la determinación de los niveles de anticuerpos anti-CCP ayuda a identificar pacientes con desarrollo de la enfermedad más severa (7, 23, 33-35).

### **9. Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP):**

Los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado reconocen al mismo antígeno que los anticuerpos anti-factor perinuclear (APF), anticuerpos anti-keratina (AKA) y anticuerpos anti-filagrina. De estos anticuerpos relacionados con los anticuerpos anti-CCP, los primeros en ser detectados fueron los anti-APF, el método utilizado es inmunofluorescencia indirecta (IIF) con células de mucosa oral humana. El antígeno reconocido por el factor perinuclear fue identificado como pro-filagrina. Los anticuerpos AKA también son detectados por medio de inmunofluorescencia indirecta pero con células de esófago de rata. El antígeno reconocido por los anticuerpos AKA es una proteína similar a la filagrina. La profilagrina es una proteína insoluble, consiste de 10 a 12 unidades de filagrina y es rica en histidina. La filagrina contiene de 10 a 12 por ciento de histidina. La función de la filagrina es la ordenación de los filamentos de citokeratina, la filagrina sufre una modificación post-traducción en el aminoácido arginina por acción de la enzima peptidil-arginil-deaminasa (PAD) convirtiéndola así en citrulina. Hay varios isotipos de la enzima PAD, en los pacientes con AR durante el proceso de inflamación sinovial se encuentran en abundancia la PAD<sub>2</sub> y PAD<sub>4</sub>. Acerca del 20 por ciento de los residuos de arginina son convertidos en citrulina, la citrulinación puede estar relacionada tanto con la proteólisis como con la apoptosis que tienen lugar durante el proceso de destrucción articular (6).

En 1998, se dio inicio al estudio de anticuerpos contra la filagrina citrulinada, en este estudio se obtuvo un 76 por ciento de sensibilidad y un 96.1 por ciento de especificidad para la AR. En el 2001 se desarrolló una segunda generación de péptidos cíclicos citrulinados (CCP) para la detección de los anticuerpos anti-CCP, la sensibilidad obtenida fue de 68 por ciento y la especificidad de 97 por ciento. Esta es la base fundamental de la prueba para la determinación de anticuerpos anti-CCP de tipo IgG, en la que se utiliza un péptido cíclico citrulinado (CCP) sintético derivado de la filagrina como antígeno de captura (23).

### **a. Anticuerpos anti-CCP en el diagnóstico de AR.**

Aunque el FR tiene una sensibilidad razonable (50 a 90 por ciento) en el diagnóstico de AR, la especificidad es baja (70 a 90 por ciento) ya que pacientes con enfermedades autoinmunes no reumatóides y condiciones no infecciosas pueden presentar FR con títulos altos. No obstante, recientes investigaciones han revelado que los anti-CCP, al contrario que el FR, son muy específicos para la AR. Estudios realizados han demostrado que la especificidad de los anticuerpos anti-CCP (97 por ciento) es más alta que la del FR y la sensibilidad es similar (68 por ciento) (7, 33).

En la primera fase, la AR puede no distinguirse de otras formas de artritis, lo que hace difícil su diagnóstico, sin embargo investigaciones realizadas han demostrado la presencia de anticuerpos anti-CCP en suero de pacientes con FR negativo y con ausencia de signos clínicos, lo cual facilita el diagnóstico de la AR durante la etapa temprana. Otro estudio realizado en la Universidad de Linköping, Suecia, se determinó los anticuerpos anti-CCP en 242 pacientes. A los 242 pacientes se les dio seguimiento durante 3 años, el 64 por ciento de los pacientes con anticuerpos anti-CCP positivo desarrolló AR. Además, se confirmó que la sensibilidad es similar a la del FR pero es mejor para predecir el curso de la enfermedad a los 3 años. Aunque, el nivel medio de los anticuerpos anti-CCP en el suero declinan, la positividad se mantiene durante los tres años después del diagnóstico e iniciado el tratamiento (7, 34).

En la actualidad, los anticuerpos anti-CCP son los marcadores serológicos más específicos de la AR. Sin embargo, poco se sabe sobre su valor pronóstico. En un estudio de cohorte y prospectivo, realizado en la Universidad de Leyden, Holanda, para predecir la progresión de AR en etapa temprana; de los 127 pacientes estudiados, el 40 por ciento había progresado a AR (64 de 69 pacientes con anti-CCP positivo). En dicho estudio se determinó que el valor predictivo positivo para anticuerpos anti-CCP fue del 93 por ciento y el valor predictivo negativo del 74 por ciento. En contraste, el valor predictivo positivo del FR fue del 75 por ciento y el valor predictivo negativo 70 por ciento. De acuerdo con el trabajo de Kroot *et al* (2000), los pacientes cuyo suero fue positivo para anticuerpos anti-CCP presentaron mayor daño radiológico después de seis años de seguimiento, comparados con los pacientes anti-CCP negativos (6, 33, 36).

**10. Tratamiento:**

La farmacoterapia indebida o excesiva, en especial corticosteroides suprarrenales e inmunosupresores pueden causar mayor morbilidad que la enfermedad en sí. Algunos de los medicamentos afectan el sistema inmunológico o tienen otro efecto secundario, por lo que es de gran importancia una cuidadosa vigilancia durante el tratamiento. Debido al daño articular que puede causar la AR, se debe tomar la decisión del tratamiento con base en los beneficios (alivio del dolor y prevención de la discapacidad) y los riesgos, e incluso el costo de la utilización de ciertos tipos de fármacos. Un tratamiento temprano y riguroso puede retardar la destrucción de las articulaciones. La regla actual para el tratamiento es iniciar una terapia rigurosa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) una vez que se haya confirmado el diagnóstico (8, 37, 38).

Los objetivos del tratamiento incluyen: alivio del dolor, disminución de la inflamación, conservación de la fuerza muscular y de la función articular, reducción al mínimo de efectos secundarios indeseables y el retorno lo más pronto posible a un estilo de vida normal. El programa inicial básico que permite lograr estos objetivos en la mayoría de los pacientes consiste en: reposo adecuado, tratamiento antiinflamatorio apropiado y medidas físicas para conservar la función articular. La fatiga a mitad de la tarde se reduce de manera importante con un periodo de reposo. El exceso de ejercicio físico aumenta la sinovitis e inflamación en la articulación afectada, pero este hecho no contradice la utilidad del ejercicio apropiado que junto al tratamiento con calor como duchas, baños en piscinas calientes, baños de parafina y compresas calientes, deben utilizarse para aflojar las articulaciones y aliviar la rigidez. El ejercicio después del tratamiento con calor conserva la movilidad de las articulaciones afectadas y evita la atrofia muscular (8, 37).

Los medicamentos que se utilizan para tratar la AR se pueden dividir en dos grupos: los que pueden aliviar los síntomas y los que pueden modificar la enfermedad (6, 38).

**a. Medicamentos sintomáticos:**

Son medicamentos indicados para aliviar los síntomas asociados con la AR (8). Entre estos se pueden mencionar los siguientes:

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y aspirina:**

Todos los AINEs funcionan bloqueando la producción de unas sustancias llamadas prostaglandinas. No obstante, los AINEs tradicionales no sólo bloquean las prostaglandinas en el lugar de la inflamación, sino también en órganos como el estómago, en donde las prostaglandinas proporcionan protección contra irritaciones gástricas. Los inhibidores selectivos de la COX-2 (ciclooxigenasa-2) bloquean las prostaglandinas únicamente en el lugar de la inflamación. Éstos no afectan las prostaglandinas que protegen el estómago ni hacen que las plaquetas formen coágulos de sangre. Como resultado, con los inhibidores de la COX-2 hay un riesgo reducido de problemas gástricos, como hemorragias. Y como no afectan la coagulación, no proporcionan protección contra apoplejías o ataques cardíacos (8, 39, 40).

Los AINEs son drogas usadas para tratar el dolor y la inflamación, incluyendo aspirina, ibuprofeno y naproxeno de sodio. No obstante, los AINEs por sí solos no suelen constituir un tratamiento adecuado. La mayoría de pacientes AR necesita tomar medicamentos modificadores de la enfermedad o agentes biológicos. Los adultos sobre la edad de 65 años no deben tomar AINEs por más de 5 días sin la aprobación del médico. Los AINEs y la aspirina pueden causar efectos secundarios, como dolor de estómago e incluso hemorragias y daño renal (8, 39).

La aspirina, que pertenece a un grupo de AINEs llamados salicilatos, todavía es utilizada por muchos médicos para tratar la AR. Para que sea eficaz, debe usarse regularmente y ser administrada en dosis mucho más altas que las que comúnmente se utilizan para combatir el dolor. Aunque la aspirina sea menos costosa que otros AINEs similares y sus niveles en la sangre puedan medirse con precisión, puede ocasionar problemas gástricos. Uno de los beneficios adicionales del uso de AINEs, es proporcionar protección contra ataques cardíacos y apoplejías. No se debe tomar aspirina mientras se está tomando otro AINE, ni combinar diferentes AINEs, a menos que el médico lo indique. Los inhibidores selectivos de la COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib, pertenecen a una subcategoría de AINEs que puede resultar más segura para el estómago (8, 39).

- **Analgésicos:**

Los analgésicos alivian el dolor, pero no reducen la inflamación de las articulaciones. Entre estos medicamentos se incluyen el acetaminofén, propoxifeno y tramadol, así como los medicamentos narcóticos contra el dolor, como el acetaminofén con codeína. Los medicamentos narcóticos contra el dolor no suelen recomendarse por sí solos en el tratamiento a largo plazo, porque a menudo tienen efectos secundarios indeseables (incluyendo estreñimiento) y pueden crear fármacodependencia si se toman en exceso (8, 39).

El hecho de que los analgésicos como el acetaminofén, no posean actividad antiinflamatoria puede atribuirse a que constituyen un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que aparecen en lesiones inflamatorias. Aún más, no inhibe la activación de neutrófilos como lo hacen los AINEs (40).

- **Glucocorticoides:**

El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides se debe a la oposición de éstos a la disminución del tono vascular (que conduce a colapso cardiovascular) producida por los mediadores de la inflamación (40).

Los glucocorticoides (cortisona, prednisona) pueden ayudar a aliviar los síntomas. Estos medicamentos están relacionados con la cortisona, una hormona natural que se encuentra en el cuerpo y controla muchas funciones importantes como la presión sanguínea y el pulso. Tratamientos con dosis elevadas de glucocorticoides durante unos meses, provoca efectos secundarios como: aparición rápida de hematomas, osteoporosis (pérdida y erosión de la masa ósea), cataratas, glaucoma, aumento de peso, redondez facial, susceptibilidad a infecciones, diabetes, hipertensión arterial y problemas emocionales y psiquiátricos. Incluso tras un corto tratamiento con glucocorticoides, se pueden presentar señales de osteonecrosis, una condición que produce serios daños en los huesos. Se pueden utilizar dosis bajas de glucocorticoides junto con aspirina, AINEs o fármacos modificadores de la enfermedad, para ayudar a controlar la inflamación de las articulaciones (8, 41).

La administración de glucocorticoides durante períodos prolongados reduce la capacidad del cuerpo para producir su propia cortisona. Después de un tratamiento

prolongado con glucocorticoides, reducir de forma significativa la cantidad de glucocorticoides administrada puede ser letal debido a que se relaciona con riesgo de insuficiencia suprarrenal para la producción de cortisona. Por lo tanto, cuando es necesario reducir la dosis, se requiere que se haga paulatinamente (8, 41).

Los glucocorticoides pueden inyectarse directamente en las articulaciones afectadas. Como su efecto es local, la inyección directa en la articulación controla temporalmente la inflamación y evita la mayoría de los efectos secundarios indeseables que aparecen con el uso diario de píldoras. Las inyecciones pueden producir un efecto sistémico temporal y podrían tener efectos secundarios dañinos en las articulaciones si se utilizan más de unas cuantas veces al año. Además, los glucocorticoides suelen administrarse en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad y no deben considerarse como única forma de tratamiento farmacológico (8, 41).

#### **b. Medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD):**

Son fármacos que alivian los síntomas y que además tienen la capacidad para modificar el proceso de la enfermedad; también son conocidos como agentes de segunda línea (8, 42). Entre estos se pueden mencionar los siguientes:

- **Metotrexato:**

Es el tratamiento de elección para AR. Es un análogo del ácido fólico y de la aminopterina, inhibe la enzima dihidrofolato reductasa y también inhibe directamente las enzimas que dependen de folato en la síntesis de purina y del timidilato. Por lo que disminuye la actividad de la timidilato sintetasa alterando la síntesis de DNA (timidilato y purinas) y RNA (purinas). Además, disminuye la quimiotaxis de los polimorfonucleares y reduce los receptores solubles de la IL-2. Circula unido a albúmina sérica y es metabolizado por el hígado (39, 40).

Es de acción rápida, la sinovitis desaparece en 1 a 2 meses. También se usa para tratar la sinovitis de otras enfermedades del tejido conectivo como la de lupus eritematoso generalizado, esclerodermia y espondiloartropatías; se indica en la terapia del cáncer, en miositis de las dermato y polimiositis donde permite disminuir las dosis de esteroides

(efecto ahorrador de esteroides). Durante el tratamiento con este fármaco, se debe revisar con frecuencia las funciones hepáticas y el recuento sanguíneo, para detectar anomalías en el funcionamiento del hígado o de la médula ósea. Además, no se debe ingerir alcohol, ya que la combinación podría aumentar el riesgo de daño hepático (7, 42).

Otros posibles efectos secundarios del metotrexato incluyen problemas gástricos, úlceras en la boca, dolores de cabeza, mareos, fatiga, síntomas parecidos a los de gripe, diarrea e inflamación de los pulmones. El uso diario de ácido fólico puede reducir algunos de esos efectos secundarios (8, 42, 43).

- **Hidroxicloroquina y otros antimaláricos:**

La hidroxicloroquina inhibe las enzimas lisosomales, inhibe las respuestas de los polimorfonucleares e inhibe la liberación IL-1, por lo que protege al cartílago (39, 40).

Los fármacos antimaláricos, desarrollados en un principio para el tratamiento del paludismo han sido utilizados durante muchos años para tratar la AR. Estos fármacos se utilizan para aliviar la inflamación y el dolor de las articulaciones. El antimalárico de uso más común es la hidroxicloroquina. Efectos secundarios serios suelen ser poco frecuentes, pero los pacientes con este tratamiento deben someterse a exámenes oculares con regularidad para detectar posibles daños en la retina, que podrían causar una disminución del color o de la visión periférica, a pesar de que estas lesiones son extremadamente raras (6, 42, 43).

- **Sulfasalazina:**

La sulfasalazina es una combinación de dos drogas: sulfapiridina y ácido 5-amino salicílico (antibiótico/antiinflamatorio). Inhibe la migración de los polimorfonucleares, reduce la respuesta linfocitaria e inhibe la angiogénesis (39, 40).

Los efectos secundarios pueden incluir erupciones, desarreglos gástricos, dolores de cabeza, disminución en el recuento de glóbulos blancos y plaquetas, así como efectos negativos sobre el hígado (8, 42, 43).

- **Leflunomida:**

Es un inmunorregulador que inhibe de un manera reversible la enzima dihidroorotato deshidrogenasa a la que se une el metabolito activo de la leflunomida, por lo que se reduce la producción de uridina y por lo tanto de UDP (ver Anexo 1); y así inhibe la síntesis de novo de las pirimidinas. Las células en proliferación activa como son los linfocitos autoinmunes activados aumentan la síntesis de nucleótidos de 8 a 16 veces; los niveles bajos de uridina detienen a estas células en la fase G1 del ciclo celular (ver Anexo 1), lo que se produce por activación del protooncogen P53 (ver Anexo 1). Otros mecanismos de acción de la leflunomida son: inactivación de la enzima tiroquinasa lo que interfiere con la activación de los linfocitos T; inhibe la adhesión de los leucocitos al endotelio; altera la síntesis de citoquinas, aumentando las citoquinas inmunosupresoras TGFβ-1 y disminuyendo las citoquinas inmunoestimuladoras IL-2 (ver Anexo 1). También inactiva a la enzima COX-2 para producir un efecto antiinflamatorio (39, 40).

Es un fármaco modificador de la enfermedad relativamente nuevo, utilizado para tratar la AR. Los efectos secundarios pueden incluir erupciones de la piel, alopecia reversible, así como síntomas gastrointestinales y hepáticos. Al administrar este tratamiento, se deben realizar análisis frecuentes de sangre, incluyendo estudios de la función hepática (8, 42, 44).

En pacientes con infecciones activas, mujeres embarazadas o lactantes no se debe administrar leflunomida, debido a que estudios realizados en animales han demostrado que puede causar defectos de nacimiento. Por esta razón, tanto mujeres como hombres deben utilizar algún método anticonceptivo seguro mientras se administra este medicamento (8, 41, 43).

- **Terapia de oro:**

Estudios *in vitro* han demostrado que el oro tiene un débil efecto antibacteriano; inhibe la fagocitosis de los macrófagos y de los polimorfonucleares; inactiva grupos sulfhidrilo; e inhibe la mitogénesis inducida por mitógenos y antígenos. También inhibe la presentación antigénica por los macrófagos y la actividad de las células T y B (39, 40).

La terapia de oro, administrada en forma de sales de oro inyectables o píldoras de oro fue una de las primeras formas de terapia disponibles para el tratamiento de la AR. Ahora se usa raramente, ha sido reemplazada principalmente por el metotrexato. Entre los posibles efectos secundarios se incluyen erupciones, proteínas en orina y recuentos sanguíneos alterados (8, 42).

- **D-Penicilamina:**

No se tiene claro el mecanismo de acción de este fármaco en la AR, aunque la supresión la enfermedad podría ser consecuencia de disminución extraordinaria en las concentraciones del FR de tipo IgM (40).

La D-Penicilamina puede causar efectos secundarios similares a aquellos vistos con la terapia de oro y, al igual que todos los medicamentos para la AR, requiere una supervisión estrecha y una vigilancia cuidadosa por parte del médico tratante. Su uso ha decrecido en los años recientes, debido a sus efectos secundarios y limitados beneficios (8, 42).

- **Azatioprina:**

Es un análogo de las purinas que interfiere en la síntesis de DNA (adenosina y guanina) e inhibe la proliferación de linfocitos (39, 40).

La azatioprina es un fármaco inmunosupresor aprobado para el tratamiento de AR. Se suministra como píldora, y requiere análisis regulares de sangre para vigilar los efectos del fármaco sobre la médula ósea y el hígado. Entre los posibles efectos secundarios se incluye un incremento del riesgo de infecciones y erupciones (8, 42).

- **Ciclosporina:**

Es un inmunomodulador que bloquea selectivamente la síntesis y liberación de IL-1 de los monocitos y de IL-2 de los linfocitos T de ayuda (39, 40).

Este fármaco inmunosupresor ha sido aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Fármacos) para el tratamiento de artritis reumatoidea severa y activa, en combinación con el metotrexato. Existe un pequeño riesgo de daño renal con el uso de la

ciclosporina y se debe monitorear con frecuencia la presión sanguínea y el funcionamiento de los riñones (8, 42).

- **Minociclina:**

La minociclina es un antibiótico que produce efectos benéficos modestos en algunos pacientes con AR. Su efectividad puede ser sustancialmente mayor en las primeras etapas de la enfermedad, lo cual probablemente se debe a las propiedades antiinflamatorias del fármaco más que a su capacidad bactericida. Las personas alérgicas a la tetraciclina no deben tomar minociclina (8, 42).

- **Agentes biológicos:**

El etanercept, infliximab, anakinra y adalimumab llamados también modificadores de la respuesta biológica (MRBs), atacan elementos químicos específicos del sistema inmunológico involucrados en la AR; bloquean la acción del TNF (ver Anexo 1) el cual desempeña un papel importante en la inflamación y daño a los tejidos (8, 42).

El anakinra actúa bloqueando la acción de la IL-1. El TNF se expresa en cantidades elevadas en el suero y en el líquido sinovial de los enfermos con AR. EL TNF promueve la liberación de otras procitoquinas inflamatorias, las interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8 y estimula la producción de proteasas. EL etanercept es una proteína compuesta de dos cadenas idénticas de receptor-TNF- $\alpha$  recombinante humano fusionado con la porción Fc de la inmunoglobulina IgG1 humana; el etanercept se une al TNF soluble y lo inactiva (39, 40, 42, 45).

Tanto el etanercept como el infliximab han sido aprobados por la FDA (ver Anexo 1) para su uso en niños y adolescentes (de 4 a 17 años de edad) que padezcan de artritis juvenil. El etanercept se prescribe para la “disminución de señales y síntomas, así como para retardar daños estructurales en los pacientes con AR que va de “moderada a gravemente activa”. Los efectos secundarios más comunes del etanercept incluyen: dolores de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores y reacciones benignas, como prurito y enrojecimiento, en los lugares de aplicación de inyecciones. Con el etanercept existe un pequeño riesgo de daño a la médula ósea, así como de complicaciones neurológicas (8, 42).

El infliximab, en combinación con el metotrexato, también se prescribe para la “reducción de señales y síntomas e inhibición del progreso de daños estructurales en los pacientes con AR de moderada a gravemente activa, que hayan tenido una reacción inadecuada al metotrexato solo”. Los efectos secundarios más comunes del infliximab incluyen infecciones de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, sinusitis y tos. El adalimumab se indica para reducir la sintomatología e inhibir el progreso del daño articular en adultos con AR moderada o severa que tienen una respuesta inadecuada a otros medicamentos. Se puede usar sólo o con otros agentes biológicos (8, 42, 45).

#### IV. JUSTIFICACIÓN

La AR es una de las enfermedades más discapacitantes que existen por lo que el impacto en costos para el sistema de salud, la sociedad y el paciente es importante. Las personas con AR condicionan un costo de tres veces más en cuidados médicos, dos veces más en hospitalizaciones y cuatro veces más en consultas médicas que la población sin artritis reumatoidea. Los costos incluyen pérdida de oportunidades de trabajo, estrés en las relaciones sociales, disminución de la capacidad laboral, disminución de los ingresos familiares e impacto económico.

La farmacoterapia, en especial con corticosteroides suprarrenales e inmunosupresores pueden causar mayor morbilidad que la enfermedad en sí. Sin embargo, el diagnóstico de la AR en etapa temprana ha logrado que la intervención terapéutica con los agentes modificadores de menor eficacia, reduzcan la actividad y progresión de la enfermedad, así mismo ha disminuido la mortalidad.

El diagnóstico de la AR en etapa temprana se ha basado tanto en el criterio clínico como en los marcadores biológicos FR y PCR. Sin embargo, puede ser muy difícil debido a que la PCR suele encontrarse dentro del rango de referencia normal (menor de 6 mg/L) hasta en un 60 por ciento y el FR positivo solamente en un 40 por ciento. En contraste, estudios realizados han demostrado que la determinación de anticuerpos anti-CCP ha logrado diagnosticar AR en pacientes que aún no presentan síntomas y que tienen el FR negativo. Además, estos anticuerpos por ser altamente específicos para AR ayudan a descartar otro tipo de artritis.

Es por ello que se consideró necesario para los pacientes con dolor articular, determinar la concentración de anticuerpos anti-CCP como un marcador serológico de artritis reumatoidea en etapa temprana, lo cual permite a los pacientes con AR iniciar inmediatamente el tratamiento indicado para prevenir la discapacidad total. A la vez, la determinación del porcentaje de casos positivos de anticuerpos anti-CCP generó los primeros datos propios de Guatemala, ampliando de esta forma la información a cerca de la situación de la enfermedad en Latinoamérica.

## V. OBJETIVOS

### A. General.

Determinar la concentración de anticuerpos anti-Péptido Cíclico Citrulinado (anti-CCP) como un marcador serológico de Artritis Reumatoidea en etapa temprana en pacientes con dolor articular que asisten al Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP-.

### B. Específicos.

1. Cuantificar los niveles séricos de anticuerpos anti-CCP en los pacientes seleccionados.
2. Establecer el porcentaje de resultados positivos de anticuerpos anti-CCP del total de pacientes estudiados.
3. Determinar y cuantificar el factor reumatoideo en los pacientes seleccionados.
4. Comparar los resultados positivos obtenidos en la determinación de factor reumatoideo con los resultados obtenidos en la determinación de anticuerpos anti-CCP.
5. Identificar las principales características clínicas asociadas a resultados positivos obtenidos en la determinación de anticuerpos anti-CCP.

## **VI. HIPÓTESIS**

Debido a que el presente estudio es de tipo descriptivo, no se incluye hipótesis.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### A. Universo y muestra de trabajo.

#### 1. Universo:

Pacientes de ambos sexos, entre 25 a 60 años de edad y con dolor articular que asistieron al Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP-.

#### 2. Muestra:

96 pacientes de ambos sexos, entre 25 a 60 años de edad y con dolor articular que asistieron al Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP- durante el mes de marzo del 2006.

### B. Recursos.

#### 1. Humanos:

- a. Br. Yakira Nineth Sicá Ochoa (Tesisista).
- b. Licda. Rebeca Méndez (Asesora).
- c. Personal del Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP-.

#### 2. Institucionales:

- a. Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP-.
- b. Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios.

#### 3. Materiales:

##### a. Equipo:

- Centrífuga.
- Pipeta automática de 100-1000  $\mu\text{L}$ .
- Pipeta automática de 5-50  $\mu\text{L}$ .
- Congelador a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
- Equipo automatizado UniCAP® 100.
- Rotador eléctrico.
- Refrigerador a  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**b. Material de laboratorio:**

- Jeringas de 3cc.
- Algodón.
- Alcohol.
- Ligadura.
- Gradillas.
- Palillos.
- Puntas para pipetas.
- Papel mayordomo.
- Marcador indeleble.
- Guantes de látex.
- Tubos eppendorf.

**c. Cristalería:**

- Tubos de vidrio de 3 mL.
- Tubos de vidrio de 5 mL.
- Laminillas para FR.

**d. Reactivos:**

- Kit para la determinación de FR.
- Kit EIA CCP para la determinación de anticuerpos anti-CCP (EliA CCP).
- Solución salina.

**C. Metodología.****1. Obtención de muestras:**

- a. Se solicitó el consentimiento por escrito del paciente (ver Cuadro 5, Anexo 2).
- b. Se recolectaron los datos clínicos del paciente (ver Cuadro 6, Anexo 2).
- c. Se extrajo 3 mL de sangre a cada uno de los pacientes seleccionados, la sangre se recolectó en tubos de vidrio sin anticoagulante.
- d. Se centrifugó a 2500 RPM durante 10 minutos para separar el suero.

- e. Se guardaron los sueros para la determinación de FR y anticuerpos anti-CCP en tubos de vidrio con tapón, refrigerados a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

## **2. Determinación del factor reumatoideo:**

### **a. Principio de la prueba:**

El reactivo contiene partículas de látex de poliestireno recubiertas con antiglobulina humana IgG estabilizadas, las cuales reaccionan inmunológicamente con el antígeno FR (IgM) presente en el suero del paciente. La reacción positiva se indicó por una clara aglutinación visible de las partículas de látex en el área de reacción.

### **b. Procedimiento:**

- Previo a la determinación del FR, los reactivos se llevaron a temperatura ambiente ( $18$  a  $26\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).
- Se pipeteó una gota de homogenizado en 3 áreas diferentes de la lámina de reacción (control positivo, control negativo, muestra).
- Luego se pipeteó  $50\text{ }\mu\text{L}$  control negativo,  $50\text{ }\mu\text{L}$  de control positivo y  $50\text{ }\mu\text{L}$  de suero del paciente en el área correspondiente.
- Se mezcló y esparció con diferentes palillos sobre el área de reacción.
- Se colocó la lámina en un agitador automático a  $100\text{ RPM}$  durante 2 minutos.
- Los resultados fueron leídos bajo luz artificial.
- En las muestras que se observó aglutinación, se diluyeron con solución salina: 1:2, 1:4, 1:8, hasta no observar aglutinación.
- **Interpretación:**
  - No aglutinó: FR menor de  $12\text{ UI/mL}$  (FR negativo).
  - Aglutinó: se multiplicó el factor de dilución de la última dilución en que se observó aglutinación por  $12\text{ UI/mL}$ .

### 3. Determinación de anticuerpos anti-CCP:

#### a. Principio de la prueba:

Los pocillos EIA CCP están recubiertos con péptido citrulinado sintético (antígeno de segunda generación). Los anticuerpos presentes en la muestra del paciente se unen al antígeno correspondiente. Los anticuerpos en exceso son eliminados por medio del lavado. Después de eliminar los anticuerpos no unidos, se añaden anticuerpos marcados con enzimas (conjugado IgG) dirigidos contra los anticuerpos IgG humanos para formar complejos anticuerpo-conjugado. Después de la incubación se elimina el conjugado no unido y el complejo anticuerpo-conjugado se incuba con una solución de desarrollo. Después de parar la reacción, se mide la fluorescencia de la reacción final. A mayor valor del resultado, mayor concentración de IgG específica en la muestra. Para evaluar los resultados de la prueba, la respuesta de las muestras de los pacientes se compara directamente con la respuesta de los calibradores.

Los reactivos que se utilizaron para esta prueba fueron los siguientes:

- Caps: pocillos recubiertos con péptido citrulinado sintético fijado en sílica gel.
- Control negativo y positivo: suero humano en solución tampón de fosfato que contiene albúmina sérica bovina, detergente y azida sódica 0.095% (preservante). El control positivo consta también de anticuerpos IgG dirigido contra CCP.
- Diluyente de la muestra: solución tampón de fosfato que contiene albúmina sérica bovina, detergente y azida sódica 0.095% (preservante).
- Conjugado IgG: anticuerpos monoclonales de ratón anti-IgG marcados con  $\beta$ -galactosidasa en tampón de fosfato que contiene albúmina sérica bovina, detergente y azida sódica 0.095% (preservante).
- Calibradores: IgG humano en concentraciones de 0, 4, 10, 20, 100 y 600  $\mu\text{g/L}$ ; en solución tampón de fosfato que contiene albúmina sérica bovina, detergente y azida sódica 0.095% (preservante).
- Curva de control: IgG humana de 20  $\mu\text{g/L}$  en solución tampón de fosfato que contiene albúmina sérica bovina, detergente y azida sódica 0.095% (preservante).
- Pocillo calibrador IgG: recubierto con anticuerpos monoclonales de ratón.

- Solución de desarrollo: 4-metil-umbeliferil- $\beta$ -D-galactosidasa 0.01% y khaton 0.05%.
- Solución de parada: carbonato sódico 4%.
- Solución de lavado: buffer de fosfato y khaton 0.05%.

**b. Procedimiento:**

- El equipo UniCAP® 100 se encendió de 10 a 20 minutos antes de iniciar el trabajo.
- Previo a abrir la bolsa de los pocillos, se equilibró a temperatura ambiente.
- Se introdujo en el equipo: el código específico de lote de los pocillos EIA CCP, el código específico de lote del pocillo calibrador EIA IgG y el código de calibración específico del conjugado IgG.
- Luego se introdujeron los datos de las muestras, incluyendo los controles negativo y positivo.
- Se cargaron los reactivos y las muestras en el lugar correspondiente.
- Se eliminaron las burbujas de aire tanto en los reactivos como en las muestras, con la precaución de no contaminarlos.
- Se seleccionó la opción **Empezar Proceso**.
- El equipo inició el proceso cuando alcanzó un nivel de temperatura de 37 °C +/- 0.5 °C, diluyó cada muestra 1:100. Además, efectuó la incubación, el lavado, la medición y los cálculos. El proceso duró alrededor de 2 horas con 30 minutos. Al finalizar, se imprimió automáticamente el informe de laboratorio.
- **Interpretación:**
  - Niveles menor de 7.0 UI/mL: anti-CCP negativo.
  - Niveles entre 7.0 a 10.0 UI/mL: zona gris.
  - Niveles mayor de 10.0 UI/mL: anti-CCP positivo.

## **D. Diseño de la investigación.**

### **1. Diseño del estudio:**

- a. Por la temporalidad: transversal.
- b. Tipo de muestreo: por cuota y no probabilístico.
- c. Tamaño de la muestra: por conveniencia.

**2. Tamaño de la muestra:** se seleccionaron 96 pacientes que asistieron al Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP- durante el mes de marzo del año 2006.

### **3. Forma de muestreo:**

Para este estudio se seleccionaron 96 pacientes de ambos sexos que asistieron al LABOCLIP y dieron su consentimiento por escrito para colaborar en la investigación. Los criterios de inclusión utilizados fueron: presentar dolor articular y estar comprendidos entre las edades de 25 a 60 años. Además, se definió como AR en etapa temprana aquella con menos o igual a tres meses de presentar dolor articular y AR en etapa tardía aquella con más de tres meses de presentar dolor articular.

Cada muestra sérica se identificó con el mismo número que correspondía al formulario de consentimiento (ver Cuadro 5, Anexo 2) y la boleta de recolección de datos (ver Cuadro 6, Anexo 2).

### **4. Variables:**

- a. Edad.
- b. Sexo.
- c. Concentración de anticuerpos anti-CCP.
- d. Niveles séricos de FR.
- e. Síntomas.

### **5. Análisis estadístico de resultados:**

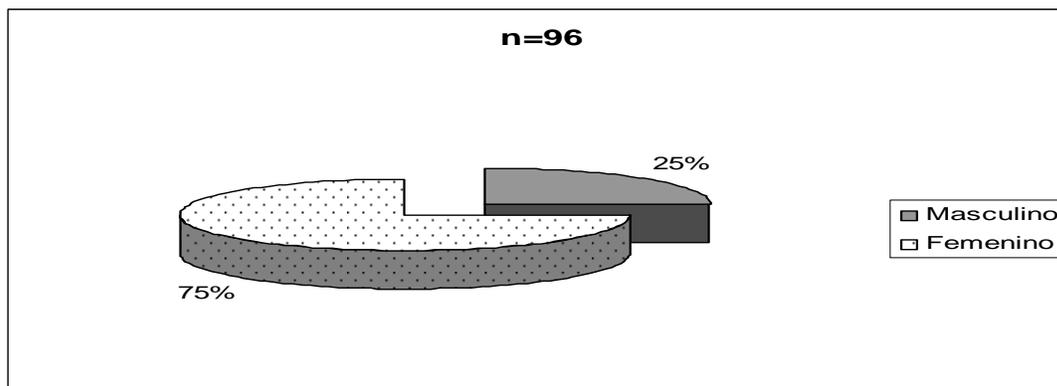
- a. **Hoja electrónica:** todos los datos obtenidos se almacenaron en una hoja electrónica del programa Excel.

- b. Descriptivo:** los resultados obtenidos se agruparon en tablas, se calculó el porcentaje de resultados positivos y negativos con respecto a edad y sexo, y se realizaron gráficas de barras y de pastel.
  
- c. Comparativo:** los datos se correlacionaron en función de los resultados positivos obtenidos en la determinación de factor reumatoideo con los resultados obtenidos en la determinación de anticuerpos anti-CCP, en función del grupo de edad y sexo que presentó el mayor porcentaje de anticuerpos anti-CCP positivo y en función del tiempo de presentación de síntomas. Para la comparación de resultados se utilizó el estadístico de concordancia *kappa* y para la asociación de características clínicas se utilizó el estadístico *chi cuadrado*, obtenido por medio del programa EpiInfo 2002.

## VIII. RESULTADOS

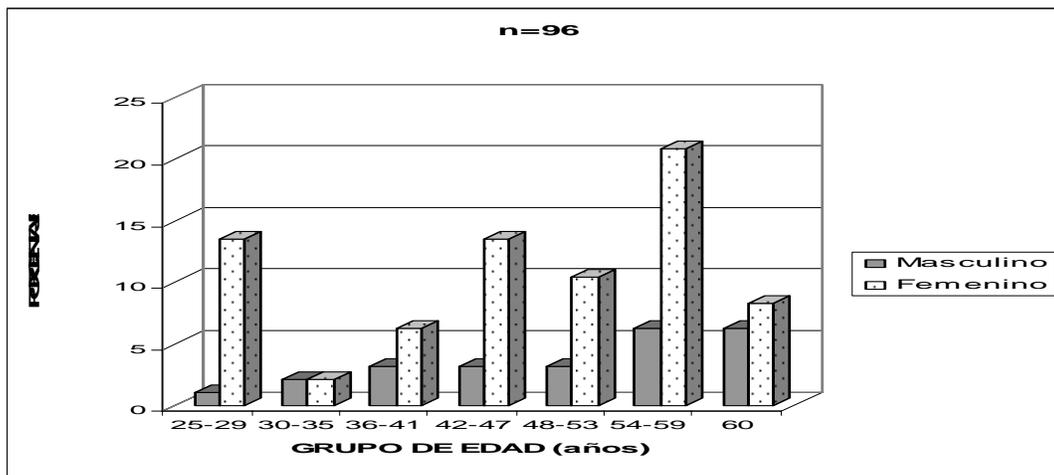
En este estudio se incluyeron 96 pacientes con dolor articular que asistieron al Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP- durante el mes de marzo de 2006. Se excluyeron solamente a tres pacientes. A todos los pacientes se les realizó una entrevista y exámenes de FR y anticuerpos anti-CCP. Los 96 pacientes estudiados fueron pacientes de tipo ambulatorio. La distribución por sexo fue de 72 (75 por ciento) mujeres y 24 (25 por ciento) hombres. Todas las estimaciones se realizaron con un intervalo de confianza del 95 por ciento.

**Gráfica 1. Distribución por sexo de los pacientes que participaron en el estudio.**



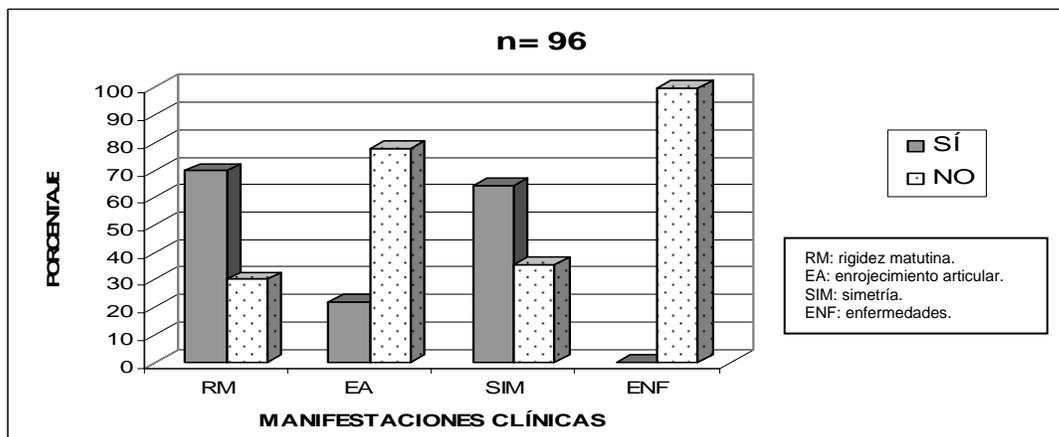
La edad mínima de los pacientes estudiados fue de 25 años y la máxima de 60. La edad que más se repitió durante el muestreo fue 60 años (*moda* 60). De los 96 pacientes con dolor articular estudiados, el rango de edad con mayor frecuencia fue 54 a 59 años con un 27.1 por ciento (20 mujeres y 6 hombres), seguido por el rango de 42 a 47 años con un 16.7 por ciento (13 mujeres y 3 hombres). Los rangos entre 25 a 29 años y 60 años, presentaron cada uno, una frecuencia de 14.6 por ciento (13 mujeres y 1 hombre, 8 mujeres y 6 hombres respectivamente). El rango de 48 a 53 años con un 13.6 por ciento (10 mujeres y 3 hombres) y el rango de 36 a 41 años con un 9.3 por ciento (6 mujeres y 3 hombres). El rango de 30 a 35 años fue el menos frecuente, con un 4.1 por ciento (2 mujeres y 2 hombres).

**Gráfica 2. Distribución por edad y sexo de los pacientes que participaron en el estudio.**



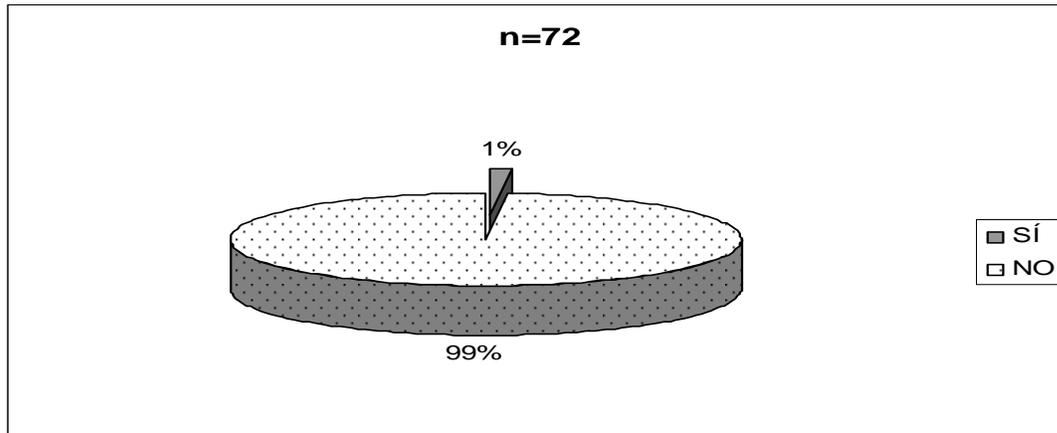
En relación a las manifestaciones clínicas los resultados encontrados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). De los 96 pacientes estudiados, 67 (69.8 por ciento, IC: 59.6-78.7) presentaron rigidez matutina (RM) y 29 (30.2 por ciento) no; 21 pacientes (21.9 por ciento, IC: 14.1-31.5) presentó enrojecimiento articular (EA) y 75 (78.1 por ciento) no; en 62 pacientes (64.6 por ciento, IC: 54.2-74.1) el dolor articular fue simétrico (SIM) y en 34 (35.4 por ciento, IC: 25.9-45.8) asimétrico. Durante la entrevista, ningún paciente refirió haber padecido enfermedades (ENF) como: endocarditis bacteriana, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, poliomiocitis y vasculitis.

**Gráfica 3. Manifestaciones clínicas que los pacientes presentaron al momento del estudio.**



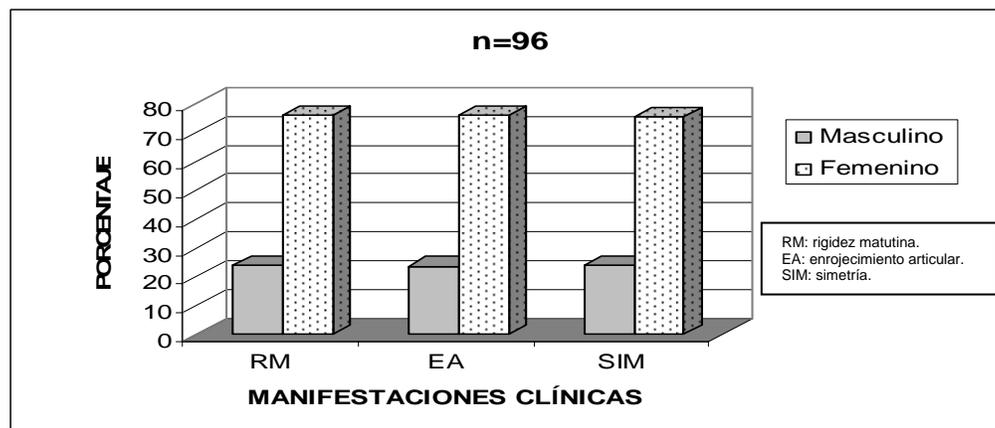
En relación a las pacientes de sexo femenino, solo una paciente (1 por ciento) refirió estar embarazada y 71 (99 por ciento) no.

**Gráfica 4. Estado gestacional de pacientes de sexo femenino.**



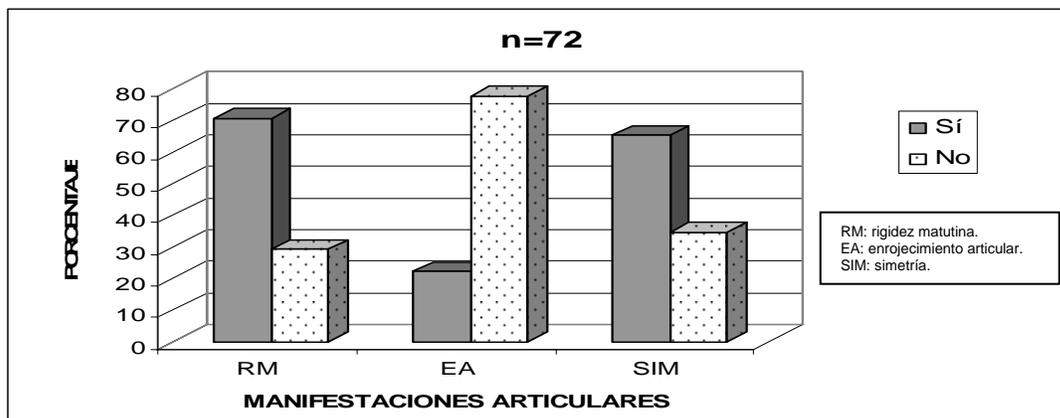
De los 67 pacientes que presentaron rigidez matutina, 51 pacientes (76.12 por ciento) pertenecen al sexo femenino y 16 (23.88 por ciento) al sexo masculino. Con relación a los 21 pacientes que presentaron enrojecimiento articular, 16 pacientes (76.19 por ciento) pertenecen al sexo femenino y 5 (23.81 por ciento) al sexo masculino. De los 62 pacientes que presentaron dolor articular simétrico, 47 pacientes (75.81 por ciento) son de sexo femenino y 15 (24.19 por ciento) pertenecen al masculino. Los valores de *chi cuadrado* ( $p > 0.05$ ) para RM, EA y SIM en relación a sexo del paciente fueron menor al valor crítico (5.99).

**Gráfica 5. Distribución por sexo de pacientes que presentaron manifestaciones articulares.**



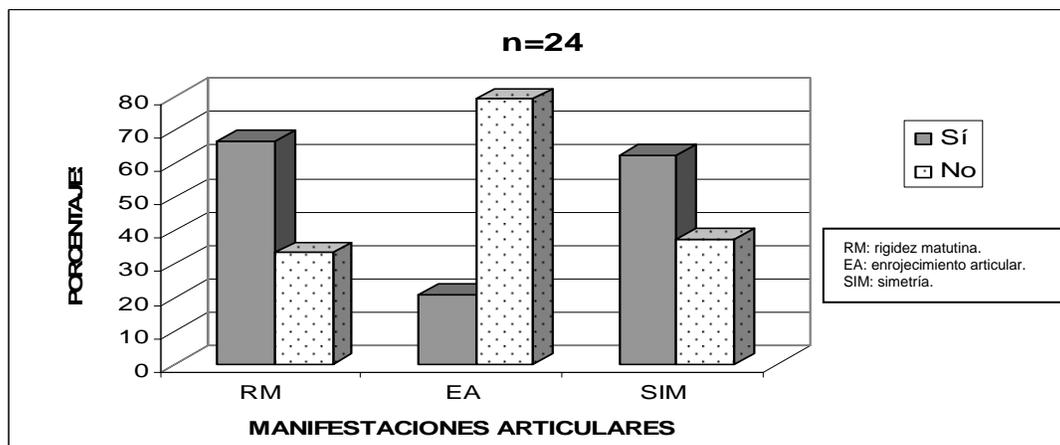
De las 72 pacientes de sexo femenino incluidas en el estudio, 51 (70.83 por ciento) presentaron rigidez articular por las mañanas y 21 (29.17 por ciento) no la manifestaron; 16 (22.22 por ciento) presentaron enrojecimiento articular y 56 (77.78 por ciento) no; 47 (65.28 por ciento) presentaron dolor simétrico y 25 (34.72 por ciento) dolor asimétrico.

**Gráfica 6. Manifestaciones articulares presentadas por pacientes de sexo femenino.**



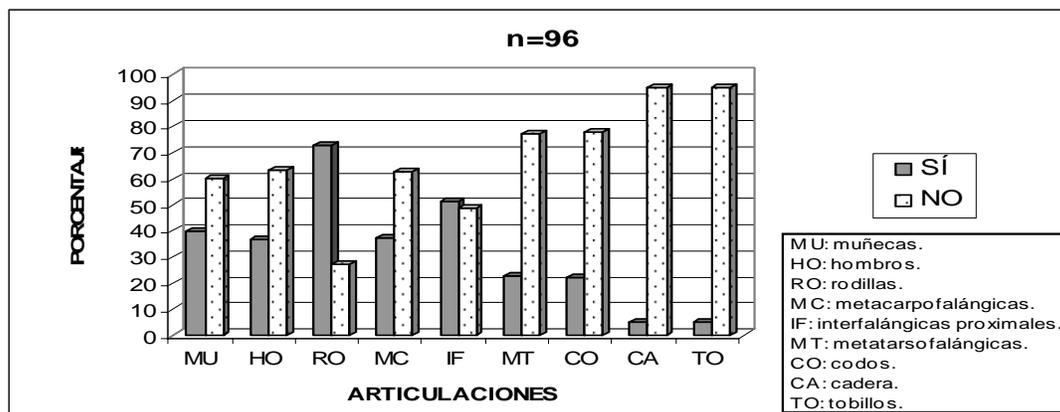
De los 24 pacientes de sexo masculino incluidos en el estudio, 16 (66.67 por ciento) presentaron rigidez articular por las mañanas y 8 (33.33 por ciento) no, 5 (20.83 por ciento) presentaron enrojecimiento articular y 19 (79.17 por ciento) no, 15 (62.5 por ciento) presentaron dolor articular simétrico y 9 (37.5 por ciento) dolor asimétrico.

**Gráfica 7. Manifestaciones articulares presentadas por pacientes de sexo masculino.**



Con respecto a las manifestaciones articulares los resultados encontrados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). De los 96 pacientes, 38 (39.6 por ciento, IC: 29.7-50.1) presentaron dolor en las muñecas (MU) y 58 (60.4 por ciento) no; 35 pacientes (36.5 por ciento, IC: 26.9-46.9) presentaron dolor en las articulaciones de los hombros (HO) y 61 (63.5 por ciento) no; 70 pacientes (72.9 por ciento, IC: 62.9-81.5) presentaron dolor en las rodillas (RO) y 26 (27.1 por ciento) no; 36 pacientes (37.5 por ciento, IC: 27.8-48.0) presentaron dolor en las articulaciones metacarpofalángicas (MC) y 60 (62.5 por ciento) no; 49 pacientes (51 por ciento, IC: 40.6-61.4) presentaron dolor en las articulaciones interfalángicas proximales (IF) y 47 (49 por ciento) no; 22 pacientes (22.9 por ciento, IC: 15.0-32.6) presentaron dolor en las articulaciones metatarsofalángicas (MT) y 74 (77.1 por ciento) no; 21 pacientes (21.9 por ciento, IC: 14.1-31.5) presentaron dolor en los codos (CO) y 75 (78.1 por ciento) no; tanto para las articulaciones de la cadera (CA) y tobillos (TO), 5 pacientes (5.2 por ciento, IC: 1.7-11.7) presentaron dolor y 91 (94.8 por ciento) no presentó dolor.

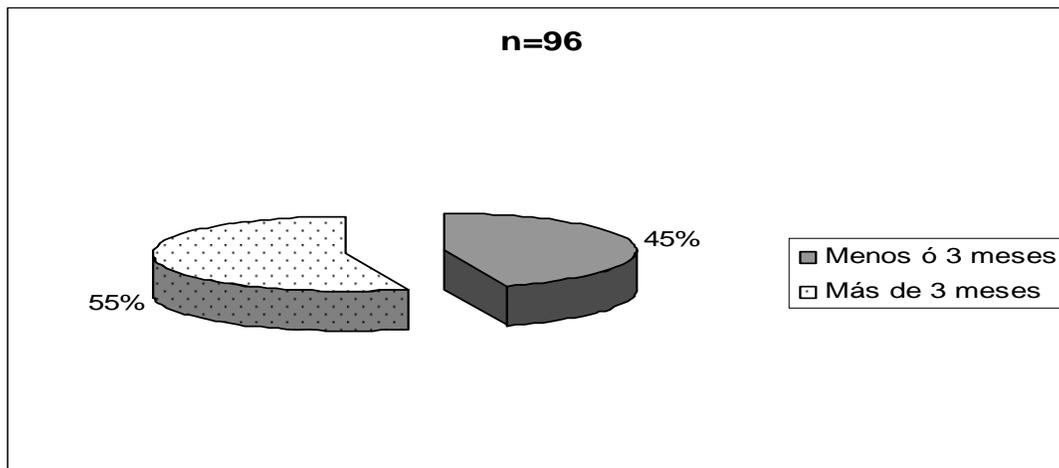
**Gráfica 8. Manifestaciones articulares que presentaron los pacientes estudiados.**



En cuanto al tiempo que llevaban los pacientes de presentar dolor articular (TPD) al momento de realizar el estudio, se encontró que 43 pacientes (45 por ciento, IC: 34.6-55.3) tenía menos ó igual a tres meses de padecer dolor articular y 53 (55 por ciento, IC: 44.7-65.4) tenía más de tres meses, siendo estos datos estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

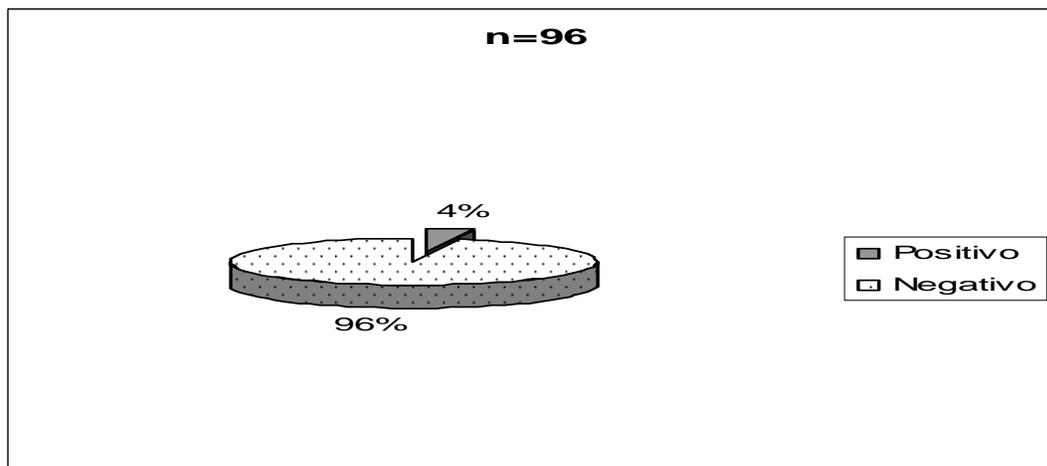
De los 43 pacientes con menos o igual a tres meses de padecer la enfermedad, 29 pacientes (67.44 por ciento) pertenecen al sexo femenino y 14 (32.56 por ciento) al masculino. De los 53 pacientes con más de tres meses de padecer dolor articular, 43 pacientes (81.13 por ciento) pertenecen al sexo femenino y 10 (18.87 por ciento) al sexo masculino.

**Gráfica 9. Tiempo de presentación de dolor articular al momento del estudio.**



En relación al factor reumatoideo, de los 96 pacientes estudiados, el 4 por ciento fue positivo (2 hombres y 2 mujeres) y el 96 por ciento negativo.

**Gráfica 10. Distribución de los resultados obtenidos en la determinación del FR.**



En la Tabla 1 se observa que de los 4 pacientes con FR positivo, dos presentaron títulos de 128 UI/mL, uno está comprendido en el rango de edad de 48 a 53 años (sexo femenino) y el otro en el rango de 54 a 59 años (sexo masculino); el tercer paciente presentó un título de 64 UI/mL y pertenece al rango de edad de 30 a 35 años (sexo masculino); el cuarto paciente presentó un título de 32 UI/mL comprendido en el rango de edad de 54 a 59 años (sexo femenino).

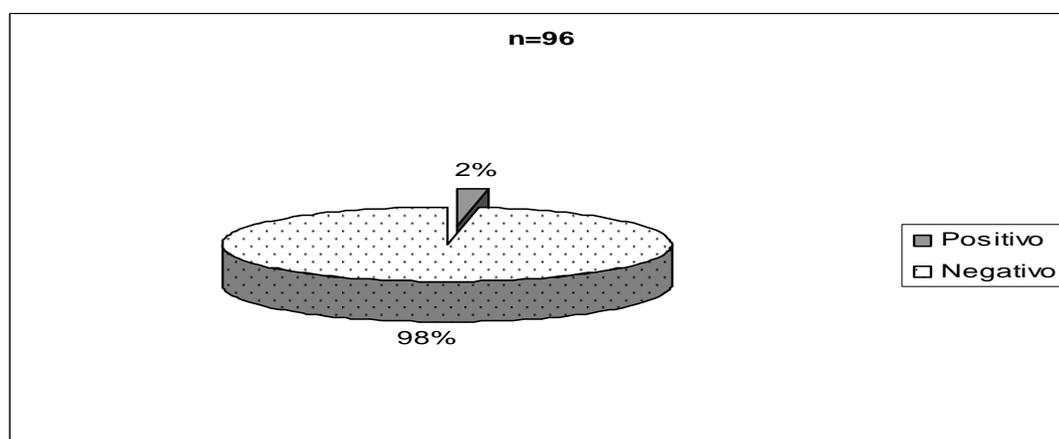
**Tabla 1. Títulos de factor reumatoideo en los pacientes FR positivo según rango de edad.**

Rango(años) Título(UI/mL)	30-35 n (%)	48-53 n (%)	54-59 n (%)	Total
32	0 (0)	0 (0)	1 <sub>F</sub> * (25)	1 (25)
64	1 <sub>M</sub> ** (25)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
128	0 (0)	1 <sub>F</sub> * (25)	1 <sub>M</sub> ** (25)	2 (50)
Total	1	1	2	4 (100)

\*: Femenino. \*\*: Masculino.

En relación a los anticuerpos anti-CCP, de los 96 pacientes estudiados, el 2 por ciento fue positivo (uno de sexo femenino y el otro de sexo masculino) y el 98 por ciento negativo.

**Gráfica 11. Resultados obtenidos en la determinación de anticuerpos anti-CCP.**



En la Tabla 2 se observa que los dos pacientes con anticuerpos anti-CCP positivo presentaron un título mayor de 340 UI/mL, uno de los cuales se encuentra comprendido en el rango de edad de 30 a 35 años (sexo masculino) y el otro en el rango de 48 a 53 años (sexo femenino).

**Tabla 2. Títulos de anticuerpos anti-CCP en los pacientes positivos según rango de edad.**

Rango(años)	30-35	48-53	Total
Título(UI/mL)	n (%)	n (%)	
Mayor de 340	1 <sub>M**</sub> (50)	1 <sub>F*</sub> (50)	2 (100)
Total	1	1	2 (100)

\*: Femenino. \*\*: Masculino.

En la Tabla 3 se dan a conocer las características clínicas presentadas por los cuatro pacientes FR positivo, dentro de las cuales se incluyen: edad, sexo, tiempo de presentar dolor articular, manifestaciones clínicas (RM, EA y SIM), manifestaciones articulares, resultados de anticuerpos anti-CCP, y títulos de las determinaciones de FR. Los dos casos positivos para anticuerpos anti-CCP se describen a continuación:

#### **Caso 1:**

Paciente de 34 años de edad, sexo masculino, con más de tres meses de presentar dolor articular en: muñecas, rodillas, articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y metatarsofalángicas; el dolor articular que presentaba era simétrico. Además, refirió tener rigidez articular por las mañanas y enrojecimiento articular. Los títulos encontrados fueron: 64 UI/mL para FR y mayor de 340 UI/mL para anticuerpos anti-CCP.

#### **Caso 2:**

Paciente de 50 años de edad, sexo femenino, con más de tres meses de presentar dolor en las siguientes articulaciones: muñecas, hombros, rodillas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsofalángicas y codos; además, el dolor era simétrico. Refirió tener rigidez articular por las mañanas y enrojecimiento articular. Los títulos encontrados fueron: 128 UI/mL para FR y mayor de 340 UI/mL para anticuerpos anti-CCP.

**Tabla 3. Características clínicas de los pacientes FR positivo.**

Características clínicas	FR positivo			
	CASO1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Edad (años)	34	50	55	59
Sexo	M**	F*	F*	M**
Tiempo de presentación de dolor articular (meses)	Más de 3	Más de 3	Más de 3	Menos de 3
Rigidez matutina	Sí	Sí	Sí	Sí
Enrojecimiento articular	Sí	Sí	No	No
Simetría	Sí	Sí	Sí	Sí
Manifestaciones articulares	MU, RO, MC, IF, MT	MU, HO, RO, MC, IF, MT, CO,	CO	HO, RO, TO
anticuerpos anti-CCP	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
Título FR (UI/mL)	64	128	32	128
Título anti-CCP (UI/mL)	> 340	> 340	1.1	1.9

MU: muñecas; HO: hombros; RO: rodillas; MC: metacarpofalángicas; IF: interfalángicas proximales; MT: metatarsofalángicas; CO: codos; CA: cadera; TO: tobillos. \*: Femenino; \*\*:Masculino.

Para la asociación de variables con los resultados obtenidos en la determinación de FR y anticuerpos anti-CCP se utilizó la prueba estadística de Mantel-Haenszel y un intervalo de confianza de 95 por ciento, obteniéndose los siguientes resultados: los valores de *chi cuadrado* ( $p > 0.05$ ) para todas las variables en relación al FR fueron menor al valor crítico (5.99); en contraste, para anticuerpos anti-CCP el valor de *chi cuadrado* ( $p < 0.05$ ) para las variables enrojecimiento articular y dolor en las articulaciones metatarsofalángicas superó al valor crítico (5.99). Por otro lado, el grado de concordancia entre los resultados de FR y anticuerpos anti-CCP fue determinado por medio del índice *kappa*, cuyo valor encontrado fue 0.657.

**Tabla 4. Tabla comparativa entre los resultados positivos de FR y anticuerpos anti-CCP.**

FR	anti CCP	
	+	-
+	2	2
-	0	92

## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio se determinó la concentración de anticuerpos anti-CCP como un marcador serológico de artritis reumatoidea en etapa temprana en pacientes con dolor articular, con el fin de establecer el porcentaje de casos positivos de anticuerpos anti-CCP en la muestra estudiada y así generar los primeros datos en Guatemala, a la vez ampliar la información acerca de la situación de la AR en Latinoamérica. Además, por medio de los resultados obtenidos se pretendió ayudar al diagnóstico de AR para que los pacientes con resultados positivos iniciaran inmediatamente el tratamiento para prevenir la discapacidad total que la AR puede llegar a causar. Los pacientes con resultados positivos de FR y anti-CCP fueron referidos a un reumatólogo especializado.

Los criterios de inclusión utilizados fueron: dolor articular y edad comprendida entre 25 a 60 años. Se excluyeron a tres pacientes porque no cumplían con el requisito de edad, dos eran menores de 25 años y uno mayor de 60. Aún cuando la enfermedad se puede presentar a cualquier edad a partir de los 16 años, se trabajó sólo con pacientes de 25 a 60 años porque este es el rango de edad en que ocurre más comúnmente el inicio de la AR. La entrevista clínica se realizó con el fin de excluir a los pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión y de obtener más información acerca de la sintomatología que presentaba cada paciente. Se determinó el factor reumatoideo (FR) de cada paciente, por ser el marcador serológico de AR utilizado en la actualidad y que títulos altos se consideran un factor de riesgo de mortalidad prematura en pacientes que no reciben tratamiento, además se utilizó para determinar el grado de concordancia con los resultados de anticuerpos anti-CCP.

El alto porcentaje de pacientes de sexo femenino (75 por ciento) muestreado permite inferir que las mujeres son las más expuestas a sufrir dolor articular (Gráfica 1). De la misma forma sucede con respecto a la edad, el rango de edad con mayor frecuencia muestreado fue 54 a 59 años obteniendo un tercer lugar la edad de 60 años; lo anterior indica que en la muestra estudiada, las personas comprendidas entre la edad de 54 a 60 años son las más propensas a padecer dolor en las articulaciones (Gráfica 2).

De acuerdo a los síntomas más comunes asociados a la artritis reumatoidea reportados en la literatura (8), en este estudio se encontró que los dos síntomas más frecuentes manifestados por los pacientes fueron: rigidez matutina y dolor articular simétrico (Gráfica 3, 6 y 7), siendo ambos estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ), cabe mencionar que ambos síntomas están estrechamente relacionados con AR e inclusive constituyen dos de los siete criterios clínicos más utilizados para el diagnóstico AR (ver Cuadro 1, Anexo 2). Por otro lado, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las manifestaciones: rigidez matutina, enrojecimiento articular y dolor articular simétrico con el sexo del paciente ( $p > 0.05$ ).

En la Gráfica 8 se puede observar que en este estudio, las articulaciones más frecuentemente afectadas fueron: rodillas, articulaciones interfalángicas proximales, muñecas y articulaciones metacarpofalángicas; siendo todas estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ), lo que concuerda con lo reportado en la literatura (8).

Al analizar el tiempo de presentación de dolor articular (Gráfica 9), se observa que el 45 por ciento de los pacientes estudiados presentaban tres meses ó menos de tener dolor articular, es decir, en el caso de padecer AR ésta se encontraba en etapa temprana y el 55 por ciento restante por tener más de tres meses de presentar los síntomas estaría en etapa tardía, encontrándose en ambos casos significancia estadística ( $p < 0.05$ ).

De los 96 pacientes estudiados, el 4 por ciento fue positivo para FR. La distribución por sexo de los casos positivos fue: 2 hombres y 2 mujeres (Gráfica 10). En la Tabla 1 se puede observar que el título más bajo encontrado fue de 32 UI/mL, el cual fue encontrado en una de las dos mujeres comprendida dentro del rango de edad de 54 a 59 años; seguido por el título de 64 UI/mL, el cual corresponde a un hombre comprendido dentro del rango de edad de 30 a 35 años. El título más alto encontrado fue de 128 UI/mL, este título se determinó en dos pacientes uno de sexo femenino y el otro de sexo masculino. La paciente de sexo femenino era más joven (rango de edad 48 a 53 años) que el de sexo masculino (rango de edad 54 a 59 años). Con el objetivo de evaluar la asociación entre las variables y los resultados obtenidos en la determinación de FR los datos fueron sometidos a la prueba estadística de Mantel-Haenszel, con un intervalo de confianza de 95 por ciento, no

encontrándose asociación estadísticamente significativa entre los resultados de FR y las variables estudiadas ( $p>0.05$ ).

En la determinación de anticuerpos anti-CCP se encontró que de los 96 pacientes estudiados, el 2 por ciento fue positivo. La distribución por sexo de los casos positivos fue: 1 hombre y 1 mujer (Gráfica 11). En la Tabla 2 se puede observar que en ambos pacientes, los títulos encontrados fueron mayores de 340 UI/mL; también se puede ver que el paciente de sexo masculino es más joven (rango de edad 30 a 35 años) que la paciente de sexo femenino (rango de edad 48 a 53 años). Con esta prueba también se evaluó la asociación entre las variables y los resultados obtenidos en la determinación de anticuerpos anti-CCP para ello los datos fueron sometidos a la prueba estadística de Mantel-Haenszel, con un intervalo de confianza de 95 por ciento, encontrándose asociación estadísticamente significativa únicamente con enrojecimiento articular y dolor en las articulaciones metatarsofalángicas ( $p<0.05$ ).

Como se observa en la Tabla 3 de los cuatro casos de FR positivo solamente dos fueron positivos para anticuerpos anti-CCP. Ambos pacientes expresaron tener más de tres meses de presentar el dolor articular, lo anterior indica que los dos pacientes se encuentran en etapa tardía de la enfermedad, por lo que el tratamiento indicado son los medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD) los cuales son más agresivos y pueden provocar efectos secundarios como: daño hepático, daño a nivel de la médula ósea, problemas gástricos, inflamación de los pulmones, etc. (7, 42). Sin embargo, podrán iniciar inmediatamente el tratamiento antes de llegar a la discapacidad total. La evidencia de títulos por arriba de 340 UI/mL determinados en ambos pacientes se debe a que la AR está en etapa avanzada ya que el dolor articular está generalizado, es decir, más del 50% por ciento de las articulaciones involucradas en AR están afectadas a diferencia de los casos 3 y 4. Otro dato que se puede observar en los dos casos de anti-CCP positivo es que ambos pacientes presentaban los síntomas característicos de AR: rigidez matutina, enrojecimiento articular y dolor articular simétrico (8); dato que correlaciona con los resultados encontrados.

Aunque ningún anticuerpo individual ha demostrado tener un adecuado valor pronóstico para ser tomado como base en las decisiones clínicas, de acuerdo con el trabajo

de Kroot *et al.* y Kastbom *et al.* (34, 46), los pacientes positivos para anticuerpos anti-CCP presentaron mayor daño radiológico después de seis años de seguimiento comparados con los pacientes negativos, y la concentración de dichos anticuerpos ayudó a monitorear el curso de la enfermedad así como la respuesta al tratamiento. Lo anterior también permite dirigir la elección del tratamiento, dado que las drogas que se utilizan en estos casos producen una serie de efectos secundarios. Por lo que los resultados obtenidos en esta investigación contribuyeron a identificar a los pacientes con altas posibilidades de sufrir AR más severa. Considerando que el tratamiento de elección para la etapa tardía de AR puede causar mayor daño a la salud del paciente, es necesario realizar inmediatamente la determinación de anticuerpos anti-CCP en los pacientes sospechosos de padecer AR para su diagnóstico en etapa temprana y para identificar a los pacientes que puedan llegar a sufrir una AR más agresiva.

Aunque no se encontró asociación estadísticamente significativa entre FR y ninguna de las manifestaciones articulares, se puede observar que el caso 2 con título de 128 UI/mL para FR (Tabla 3) presentó mayor número de articulaciones involucradas que el caso 1 (FR de 64 UI/mL). Lo mismo se observa en los casos 3 y 4, a mayor título de FR mayor el número de articulaciones involucradas.

Según el criterio de Landis y Koch, se obtuvo buena concordancia (índice  $kappa=0.657$ ) entre los resultados obtenidos en la determinación de FR y anticuerpos anti-CCP. Por lo anterior, era de esperar que el paciente del caso 4 (Tabla 3) también resultara positivo para anticuerpos anti-CCP ya que presentó uno de los títulos más elevados (128 UI/mL) de FR, sin embargo fue negativo. Una forma de explicar los resultados positivos de FR tanto en el caso 4 como en el 3 (Tabla 3), es considerar que investigaciones realizadas han demostrado la baja especificidad de FR (50 a 90 por ciento) para el diagnóstico de AR comparada con la de anticuerpos anti-CCP (97 por ciento). En enfermedades como: endocarditis bacteriana, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome de vasculitis, infección viral crónica, dermatomiositis, escleroderma y casos aislados de artritis gotosa; al inicio los pacientes suelen presentar dolor articular y el FR se encuentra positivo. Según lo anterior, aunque los pacientes durante la entrevista no refirieron padecer alguna de las patologías asociadas a FR positivo,

el caso 3 podría estar en el inicio de alguna de ellas; en este caso se descarta la posibilidad de AR debido a que la sensibilidad de los anticuerpos anti-CCP (68 por ciento) es similar a la del FR (50 a 90 por ciento) y que la paciente llevaba más de tres meses de padecer los síntomas (etapa tardía), es decir, si se tratara de AR, por tener más de tres meses de presentación de síntomas el anti-CCP no solo se encontraría positivo sino que estaría en niveles muy elevados.

A diferencia del caso 3, en el caso 4 el paciente refirió tener menos de tres meses de padecer los síntomas, sin embargo no se puede asegurar que el paciente se encuentre en una etapa temprana de AR en la que aún no sean detectables los anticuerpos anti-CCP porque como se mencionó anteriormente el FR no es específico para AR y las características clínicas también pueden presentarse en otras patologías por lo que no son recomendables para un diagnóstico definitivo, además la determinación de anticuerpos anti-CCP se considera como un marcador serológico de AR en etapa temprana. En este caso se necesitaría que un reumatólogo evalúe las características clínicas, el daño radiológico a nivel de las articulaciones y dar seguimiento al paciente (8).

De acuerdo con el trabajo de Ménard *et al.* y otros estudios realizados (7, 23, 33, 36), se ha demostrado que los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) son mejores para el diagnóstico de AR en etapa temprana comparados con el FR, debido a su apareamiento en etapa temprana de la enfermedad, a que la especificidad (97 por ciento) es más alta a la del FR (especificidad: 70 a 90 por ciento y sensibilidad: 50 a 90 por ciento) y su sensibilidad (68 por ciento) es similar. Sin embargo, en este estudio no se pudo demostrar que la determinación de anticuerpos anti-CCP sea mejor para el diagnóstico temprano de AR debido a que ambos pacientes con anti-CCP positivo se encontraban en etapa tardía (más de tres meses de dolor articular).

Los resultados de este estudio demuestran que el porcentaje de pacientes positivos para anticuerpos anti-CCP en la muestra estudiada fue de 2 por ciento (2/96). Aunque los resultados no pueden ser generalizados a la población guatemalteca, la situación de la AR en la muestra estudiada no está lejos de la prevalencia reportada a nivel mundial (1 al 2 por ciento) (1, 8). Otro dato importante es con respecto a la distribución por sexo de la AR, la literatura reporta que es más frecuentes en el sexo femenino (relación 3:1) y su curso

clínico es más severo en hombres; en la muestra estudiada se encontró una relación 1:1, sin embargo en el sexo masculino la presencia de anticuerpos anti-CCP fue a edad más temprana. Por otro lado, sólo el 1 por ciento de las pacientes de sexo femenino refirió estar embarazada, este dato se consideró importante en el caso que la paciente refiriera haber padecido los síntomas y que durante el embarazo hayan remitido, sin embargo eso no sucedió. La importancia de lo anterior se debe a que en el 80 por ciento de las mujeres embarazadas la AR tiende a desaparecer, reactivándose un mes después del parto, por lo que se ha planteado la posibilidad que factores hormonales estén involucrados en el desarrollo de la enfermedad (7, 21). Sin embargo, se requieren otros estudios para hacer afirmaciones más precisas.

## X. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de anticuerpos anti-CCP positivo en los pacientes con dolor articular que asisten al Laboratorio Clínico Popular -LABOCLIP- fue de 2 por ciento (2/96).
2. La determinación de FR por el método de aglutinación con partículas de látex recubiertas con antiglobulina humana IgG y la de anticuerpos anti-CCP por medio de inmunoensayo ligado a enzimas (EIA) demostraron tener buena concordancia en los resultados obtenidos ( $kappa=0.657$ ).
3. En base al criterio de inclusión, dolor articular, se determinó que el sexo femenino es el más expuesto a padecerlo (75 por ciento).
4. En base al criterio de inclusión, dolor articular, se estableció que las personas comprendidas entre las edades de 54 a 60 años son las que más lo manifestaron (41.7 por ciento).
5. Los resultados obtenidos demuestran que rigidez matutina y dolor articular simétrico son los síntomas más frecuentes que manifestaron los pacientes estudiados (69.8 por ciento y 64.6 por ciento, respectivamente), siendo ambos estadísticamente significativos ( $p<0.05$ ).
6. Los resultados obtenidos demuestran que rodillas, articulaciones interfalángicas proximales, muñecas y articulaciones metacarpofalángicas son las articulaciones más afectadas que presentaron los pacientes estudiados (72.9 por ciento, 51 por ciento, 39.6 por ciento y 37.5 por ciento, respectivamente), siendo estadísticamente significativos ( $p<0.05$ ).

7. Por el tiempo de presentación de dolor articular (más de tres meses), se determinó que los dos casos (2/96) de anticuerpos anti-CCP positivo se encontraban en etapa tardía de artritis reumatoidea, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ).
8. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los síntomas: rigidez matutina, enrojecimiento articular y dolor articular simétrico con el sexo del paciente ( $p > 0.05$ ).
9. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los resultados de FR y las variables edad, sexo y síntomas presentados por los pacientes ( $p > 0.05$ ).
10. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los resultados de anticuerpos anti-CCP y las variables: enrojecimiento articular y dolor en las articulaciones metatarsofalángicas ( $p < 0.05$ ).

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Realizar otros estudios que permitan establecer la prevalencia de AR en Guatemala.
2. En estudios posteriores, realizar pruebas complementarias para establecer el diagnóstico diferencial en los pacientes estudiados.
3. Determinar los anticuerpos anti-CCP en aquellos pacientes con sintomatología clínica de AR.
4. Que los pacientes con anticuerpos anti-CCP positivos inicien inmediatamente el tratamiento indicado para evitar la discapacidad total.
5. Determinar la concentración de anticuerpos anti-CCP en los pacientes con AR que estén con tratamiento para monitorear si existe una respuesta favorable a éste.

## XII. REFERENCIAS

1. Asociación Colombiana de Reumatología. Primer consenso colombiano sobre el tratamiento de la artritis reumatoidea temprana. *Rev Col Reuma* 2002; 9:323-331.
2. Alfaro J. En busca de un diagnóstico temprano para artritis reumatoidea. *Rev Per Reuma* 2003; 9:55 – 59. Consultado en agosto de 2005.  
[http://www.sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/reuma/Vol9\\_N1/diagnóstico](http://www.sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/reuma/Vol9_N1/diagnóstico)
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 31:315-324.
4. Green M, Ortega H, McGonagle D, *et al.* Persistence of mild, early inflammatory arthritis: The importance of disease duration, rheumatoid factor and the shared epytope. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2184-2188.
5. Castillo C. Cuadro clínico de la artritis reumatoidea, tratamiento y efectos secundarios. Mayo 2001. Consultado en agosto de 2005.  
<http://www.18801888escuela.med.puc.cl/paginas/alumnos/Quinto/temasQuinto/medicina/44ccastillo.htm>
6. Van Venrooij WJ, Schreuder GM, Breedveld FC, *et al.* Antibodies to cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) for the diagnosis and prognosis of (early) rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001; 4:2-5.
7. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, *et al.* Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001; 47:1089–1093.
8. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. *Tratado de Medicina Interna de Cecil*. 19. ed. México: McGraw-Hill. Vols. 2, Vol.2, 1994, XXXIX+2878p. (p. 1754-1963).
9. Harris DE. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1277-1289.
10. Rueda Gutierrez J, González Buriticá H, Abello Banfi M. Evaluación y seguimiento de pacientes con artritis reumatoide. En: Ramírez LA, Anaya JM, eds. *Artritis Reumatoide*. Medellín, Edimeco, S.A., 1998. (p. 129-145).

11. Guillemin F, Suurmeijer T, Krol B, *et al.* Functional disability in early rheumatoid arthritis: Description and risk factor: *J Rheumatol* 1994; 21:1051-1055.
12. Corbett M, Young A, Dalton D, *et al.* Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *Br J Rheumatol* 1993; 32:717-723.
13. Lawrence RC, Helmick CH, Arnett FC, *et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41:778-799.
14. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, *et al.* Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:363-369.
15. Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:589-604
16. González L, Gamez JI, Jhangri GS, *et al.* Prognostic factors for the development of rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism. *J Rheumatol* 1999; 26:540-545.
17. Guerne PA, Weisman MH. Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1992; 93:451-460.
18. Goldbach R, Lee J, McCoy A, *et al.* Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2:236-243.
19. Anaya JM, Correa P, Mantilla RD, *et al.* Prevalencia y severidad de la artritis reumatoidea en población afrocolombiana de Quibdó. *Acta Med Colomb* 1998; 23:322-333.
20. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, *et al.* Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-386.
21. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología Estructural y Funcional de Robbins*. 6 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000. XVII+1475p. (p. 1292-1296).
22. Instituto Ferran de Reumatología, S.L. Anticuerpo contra el péptido cíclico de la citrulina. anti-CCP: página de información. 2005. Consultado en agosto de 2005.  
<[http://www.institutferran.org/reumatologia\\_al\\_dia.htm](http://www.institutferran.org/reumatologia_al_dia.htm)>

23. Kirsten N, Breedveld FC, Toes R, *et al.* Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Art Res & Therapy* 2005; 7:949-958.
24. Eberhardt KB, Rydgen LC, Petterson H, *et al.* Early rheumatoid arthritis onset, course and outcome over two years. *Rheum Int* 1990; 10:135-142.
25. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1308-1315.
26. Peña Cortés MA. Mortalidad. En: Peña Cortés MA, ed. *Artritis Reumatoidea. Treinta años de experiencia.* Colombia: Editorial Servi Offset, 1997. (p. 67-75).
27. Plant MJ, Joes PW, Saklatvala J. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: result of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998; 25:417-426.
28. Van Zeben D, Hazes JM, Zwiderman AH. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Result of a follow up study. *Arthritis Rheum* 1991; 34:822-830.
29. Van Zeben D, Hazes JM, Zwiderman AH. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *J Rheumatol* 1993; 20:1288-1296.
30. Van Venrooij WJ, Pruijn GJM. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2:249-251.
31. Salvador G, Gómez A, Ros I, *et al.* Antikeratin antibodies in palindromic rheumatism: Prevalence and clinical significance. *Arthritis Rheum* 1999; 42:S325-S329.
32. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-163.
33. Villegas B. Anticuerpos anti-péptido citrulinado en el diagnóstico de artritis reumatoide. *Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica)* 2003; 38:12-15.
34. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos S, *et al.* Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1085-1089.

35. Schellekens GA, Jong BA, Hoogen FH, *et al.* Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273–281.
36. Ménard H, Lapointe E, Rochdi M, *et al.* Insights into rheumatoid arthritis from the Sa immune system. *Arthritis Res* 2000; 2:429.
37. Hernandez B, Cardiel MH. Intra-observer reliability of commonly used outcome measures in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:459-462.
38. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis: a meta analysis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1487-1491.
39. Machold KP, Eberl G, Lee BF, *et al.* Early rheumatoid arthritis therapy: rationale and current approach. *J Rheumatol* 1998; 53:13-19.
40. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, *et al.* Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9. ed. México: McGraw-Hill. Vols. 2, Vol.1, 2, 1996, XVII+1996p. (p.662, 677, 1320, 1558, 1775).
41. Kirwan J. Systemic low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:389-403.
42. Tsakonas E, Fitzgerald A, Fitzcharles MA, *et al.* Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: A 3 years follow up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27:623-629.
43. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N. Treatment in rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxichloroquine, or combination of three medications. *N Engl J Med* 1996; 334:1287-1291.
44. Sharp JT, Strand V, Leung H, *et al.* Treatment with leflunomide slow radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomised controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:495-505.
45. O'Dell JR. Anticytokine therapy. A new era in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1999; 340:310-311.

46. Kroot EJ, De Jong B, Van Leguen MA, *et al.* The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1831.

### **XIII. ANEXOS**

## A. ANEXO 1

### 1. GLOSARIO

#### a. Abreviaturas.

1. **ACR:** American College of Rheumatology.
2. **AFA:** anticuerpos anti-filagrina.
3. **AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos.
4. **AKA:** anticuerpos anti-queratina.
5. **anti-CCP:** anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.
6. **APF:** anticuerpos anti-factor perinuclear.
7. **AR:** artritis reumatoidea.
8. **CCP:** péptido cíclico citrulinado.
9. **CMV:** citomegalovirus.
10. **CA:** cadera.
11. **CO:** codos.
12. **COX-2:** ciclooxigenasa dos.
13. **C3:** complemento C tres.
14. **C4:** complemento C cuatro.
15. **DMARD:** medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
16. **EA:** enrojecimiento articular.
17. **EBV:** virus Epstein Barr.
18. **EIA:** inmunoensayo enzimático.
19. **ENF:** enfermedades.
20. **Fc:** extremo C-terminal de las dos cadenas pesadas de las inmunoglobulinas.

21. **FDA:** Administración de Alimentos y Fármacos.
22. **FR:** factor reumatoideo.
23. **GM-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocito y macrófagos.
24. **HLA:** antígeno de leucocitos humanos.
25. **HO:** hombros.
26. **Ig:** inmunoglobulina.
27. **IgA:** inmunoglobulina A.
28. **IgD:** inmunoglobulina D.
29. **IgE:** inmunoglobulina E.
30. **IgG:** inmunoglobulina G.
31. **IgM:** inmunoglobulina M.
32. **IF:** articulaciones interfalángicas proximales.
33. **IIF:** inmunofluorescencia indirecta.
34. **IL:** interleucina.
35. **IL-1:** interleucina uno.
36. **IL-5:** interleucina cinco.
37. **IL-6:** interleucina seis.
38. **LDH:** enzima lactato deshidrogenasa.
39. **MC:** articulaciones metacarpofalángicas.
40. **MCH:** complejo mayor de histocompatibilidad.
41. **MRBs:** medicamento modificadores de la respuesta biológica.
42. **MT:** articulaciones metatarsofalángicas.
43. **MU:** muñecas.

44. **PAD:** enzima peptidil arginina deaminasa.
45. **PCR:** proteína C reactiva.
46. **RM:** rigidez matutina.
47. **RMN:** resonancia magnética nuclear.
48. **RO:** rodillas.
49. **SIM:** simetría.
50. **TGF- $\beta$ :** factor transformante de crecimiento.
51. **TGF- $\beta$ 1:** gen que codifica el factor transformante de crecimiento. Regula la división y proliferación celular.
52. **TME:** tasa de mortalidad estandarizada.
53. **TNF:** factor de necrosis tumoral.
54. **TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa.
55. **TO:** tobillos.
56. **TPD:** tiempo de presentar dolor.
57. **UDP:** nucleósido de uridina difosfato.
58. **U/mL:** unidades por mililitro.
59. **Vértex C1 y C2:** cervical uno y cervical dos, respectivamente.

## **B. Definiciones.**

1. **Alopecia:** caída del cabello.
2. **Anquilosis:** inmovilización o rigidez articular.
3. **Apoptosis:** muerte celular programada.
4. **Artritis reumatoidea tardía:** artritis reumatoidea con más de 3 meses de presentación de síntomas.

5. **Artritis reumatoidea temprana:** artritis reumatoidea con menos o igual a tres meses de presentación de síntomas.
6. **Baker:** quistes poplíteos.
7. **Células CD4<sup>+</sup>:** es un tipo de linfocitos T colaboradores, también llamadas células T4 ó CD4<sup>+</sup>, ayudan a otras células a destruir los microorganismos infecciosos.
8. **Chi cuadrado ( $\chi^2$ ):** índice estadístico que permite determinar si dos variables cualitativas están o no asociadas.
9. **Citocinas:** proteínas que regulan la función de las células y de otro tipo celular. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Son producidas, fundamentalmente, por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polinucleares, células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo.
10. **Cortisona:** hormona natural encargada de controlar funciones importantes como la presión sanguínea y el pulso.
11. **Cuerpos de Allison-Ghormley:** linfocitos que pueden disponerse a manera de folículos linfáticos.
12. **Epitopo:** porciones relativamente pequeñas de un antígeno que son reconocidos por los anticuerpos.
13. **Escleromalacia:** coloración azul oscura de la coroides.
14. **Fase G1:** fase del ciclo celular llamada primera fase de crecimiento. La célula aumenta de tamaño, se sintetiza nuevo material citoplásmico, sobre todo proteínas y ARN.
15. **Fibrosis:** degeneración patológica de un tejido muscular o visceral en tejido fibroso cicatricial.
16. **Inmunoglobulinas:** proteínas altamente específicas producidas en respuesta a antígenos específicos.
17. **Interferón gamma:** interferón que participa en la regulación de las respuestas inmune e inflamatoria. En los humanos, sólo hay un tipo de interferón gamma, se produce en células T activadas. El interferón gamma tiene efectos antivirales y

antitumorales, pero generalmente débiles. Sin embargo, potencia los efectos del interferón alpha y beta.

18. **Intervalo de confianza:** rango de valores (calculado en una muestra) en el cual se encuentra el verdadero valor del parámetro, con una probabilidad determinada.
19. **Kappa:** índice estadística que permite medir el grado de acuerdo entre dos métodos utilizados.
20. **Linfocitos B:** tipo de leucocitos especializados, son los responsables de la inmunidad humoral, se activan ante la presencia de un antígeno y se encargan de elaborar un anticuerpo específico. Sin embargo, no empiezan a producir este anticuerpo hasta que no reciben la "señal" de los linfocitos T colaboradores.
21. **Linfocitos T:** tipo de leucocitos especializados en el timo, son los responsables de la inmunidad celular y sirven de auxiliares para la respuesta humoral de los linfocitos B.
22. **Osteoporosis:** pérdida y erosión de la masa ósea.
23. **Pannus:** membrana sinovial proliferante.
24. **Proto oncogen P53:** es el gen responsable de la codificación de la proteína P53. Esta proteína es una fosfoproteína que regula la transcripción de los que participan en la división celular.
25. **Quiste poplíteo:** inflamación en la zona posterior de la rodilla en el área poplíteo (el área hueca detrás de la rodilla).
26. **Ragocitos o células AR:** leucocitos polimorfonucleares con agregados de complejos inmunológicos.
27. **Síndrome de túnel del carpo:** compresión del nervio mediano por la sinovia proliferante en AR.
28. **Xerostomía:** consiste en la sequedad de la mucosa bucal, generalmente como consecuencia de una disminución funcional o patológica de la producción de saliva. Se trata de un proceso que puede ser crónico o transitorio, y en ocasiones se puede complicar a otras patologías como caries dental o gingivitis.

## B. ANEXO 2

### 1. CUADROS

**Cuadro 1**

**CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LA ARTRITIS REUMATOIDEA**

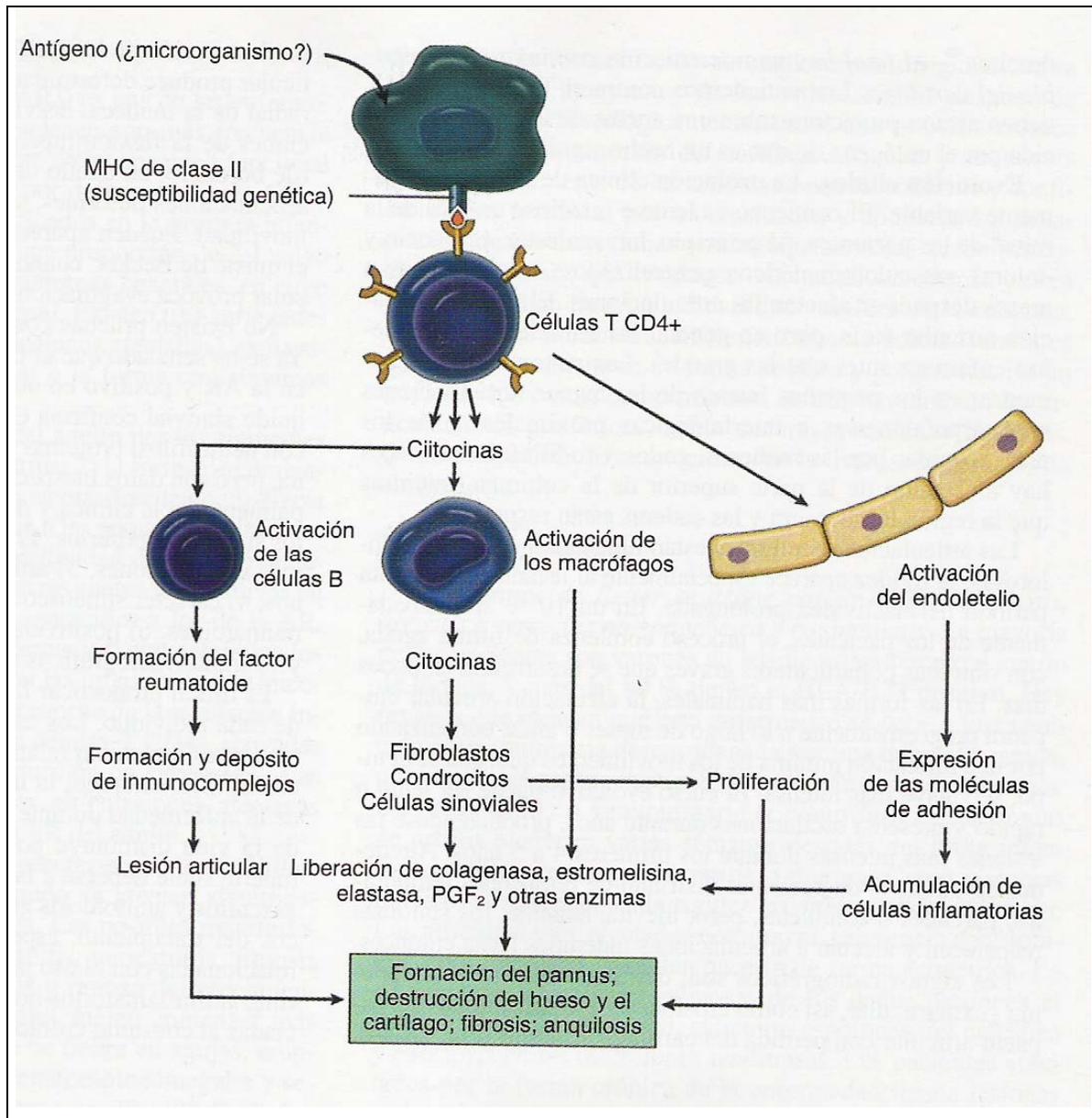
No.	Criterio
1.	Rigidez matutina con una duración mayor o igual de 1 hora.
2.	Tumefacción (tejidos blandos) de tres o más articulaciones.
3.	Tumefacción (tejidos blandos) de articulaciones de la mano (IFP, MCF o muñeca).
4.	Tumefacción simétrica (tejido blando).
5.	Nódulos subcutáneos.
6.	Factor reumatoideo sérico.
7.	Erosiones, osteopenia periarticular, o ambas, en articulaciones de la mano o la muñeca, en la radiografía.

Fuente: Tratado de Medicina Interna de Cecil (8).

\* Los criterios 1 a 4 deben haber sido constantes durante seis semanas o más y observados por un médico. Para el diagnóstico de artritis reumatoidea es necesario que existan cuatro de los siete criterios.

\* IFP: interfalángica proximal; MCF: metacarpofalángica.

**Cuadro 2**  
**PATOGENESIS DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA**



Fuente: Patología Estructural y Funcional de Robbins (21).

**Cuadro 3**  
**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ARTRITIS REUMATOIDEA**

	<b>Nódulos subcutáneos</b>	<b>Factor reumatoideo (FR)</b>
Artritis viral aguda (rubéola, hep. B, parvovirus)	-	-
Endocarditis bacteriana	+/-	+
Fiebre reumática aguda	+	-
Enfermedad del suero	-	-
Sarcoidosis	+	+
Artritis reactiva (enfermedad de Reiter)	-	-
Artritis psoriásica	-	-
Enfermedades inflamatorias del intestino	-	-
Enfermedad de Whipple	-	-
Lupus eritematoso sistémico	+	+
Síndrome de Sjögren	-	+
Esclerosis sistémica (escleroderma)	-	+/-
Polimiositis	-	+/-
Síndrome de vasculitis	-	+
Polimialgia reumática	-	-
Gota poliarticular	+	-
Enfermedad por polifosfato cálcico	-	-
Amiloidosis	+/-	-
Síndromes paraneoplásicos	-	-
Retículoendoteliosis multicéntrica	+	-
Osteoartritis (erosiva)	-	-

Fuente: Tratado de Medicina Interna de Cecil (8).  
 -: negativo; +: positivo con frecuencia; +/-: positivo a veces.

**Cuadro 4****ALTERACIONES DEL LÍQUIDO SINOVIAL EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA Y OTRAS FORMAS DE ARTRITIS**

<b>Características sinoviales</b>	<b>Artritis reumatoide</b>	<b>Gota/seudogota</b>	<b>Art. de Reiter y psoriásica</b>	<b>Artritis séptica</b>	<b>Osteoartritis y Art. Traumática</b>
Color	Amarillo	Blanco amarillento	Amarillo	Blanco	Claro, amarillo pálido o sanguinolento
Claridad	Turbio	Turbio u opaco	Turbio	Opaco	Transparente
Viscosidad	Mala	Mala	Mala	Mala	Buena
Coágulo de mucina	Malo	Malo	Malo	Malo	Bueno
Leucocito/mm <sup>3</sup> % PMN	3,000 a 50,000 >70	3,000 a 50,000 ó más >70	3,000 a 50,000 ó más >70	50,000 a 300,000 >90	< 3,000 < 25
Conc. de glucosa	10 a 25% menos que en suero*	10 a 25% menos que en suero	10 a 25% menos que en suero	70 a 90% menos que en suero	5 a 10% menos que en suero
Proteínas totales	> 3.0 g/100 ml	> 3.0 g/100 ml	> 3.0 g/100 ml	> 3.0 g/100 ml	1.8 a 3.0 g/100 ml
Complemento	Bajo	Normal	Alto	Alto	Normal
Microscopía	Células AR <sup>+</sup>	Cristales de UMS y DPFC	Células de Reiter <sup>+</sup>	Bacterias (Gram)	Fibrillas de cartílago <sup>+</sup>
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo

Fuente: Tratado de Medicina Interna de Cecil (8).

PMN: polimorfonucleares; Conc: concentración; \*: rara vez, los valores de glucosa son muy bajos, como en derrames pleurales reumatoides; +: no son específicos de diagnóstico para la enfermedad; UMS: urato monosódico; DPFC: dehidrato de pirofosfato cálcico.

**Cuadro 5****FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO****Participante**

Fecha: \_\_\_\_\_ . Nombre: \_\_\_\_\_ .  
 día/mes/año (nombres y apellidos completos)

Código: \_\_\_\_\_ . Firma: \_\_\_\_\_ .

**Investigadora**

Nombre: Yakira Nineth Sicá Ochoa . Dir: 24 av. 25-64 zona 12 . Tel: 5618-7578 / 2476-4358

Firma: \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_ hago constar que la investigadora me explicó que los anticuerpos anti-CCP sirven para diagnosticar Artritis Reumatoidea (AR) aún en etapa temprana. Me explicó que el diagnóstico de la AR en etapa temprana contribuye a obtener el mayor beneficio terapéutico en las personas que padecen la enfermedad. También me explicó que con un exámen de sangre se pueden determinar estos anticuerpos.

La investigadora me explicó que el estudio tiene como objetivo determinar los anticuerpos anti-CCP para saber si la persona tiene Artritis Reumatoidea, me preguntó si quiero participar en el estudio y me aclaró que para eso necesita realizarme algunas preguntas así como extraer 3 mL de sangre del brazo y que esto no da ningún malestar, pero si puede ser que me salga un morete que se quita en pocos días. También aclaró que la sangre que me extraiga solo servirá para realizar esta investigación, en ningún momento será utilizada para otro tipo de estudio; los exámenes a realizarme serán: factor reumatoideo y anticuerpos anti-CCP. Además, me dijo que el estudio no me pagará por participar ni me dará tratamiento si padezco la enfermedad, pero de ser positivo el resultado de anticuerpos anti-CCP se me entregarán los dos resultados por escrito y se me referirá a un médico reumatólogo de confianza. También me explicó que tanto la información obtenida como los resultados de los exámenes y mi nombre se mantendrán en forma anónima. Me aclaró que mi participación en este estudio es completamente voluntaria y confidencial y que estoy en completa libertad de no participar sin que se me niegue la oportunidad de realizarme los exámenes de laboratorio que solicito. Si tuviera alguna duda con respecto al estudio, estoy en libertad de discutir las con la investigadora responsable mientras dure el proyecto.

**Cuadro 6**  
**BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**ENTREVISTA**

**LABORATORIO CLÍNICO POPULAR**

**DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS anti-CCP COMO MARCADOR DE ART**

Fecha: \_\_\_\_\_ . Entrevista No. \_\_\_\_\_ . Muestra No. \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

**FAVOR DE MARCAR CON UNA "X" LO QUE SE LE PREGUNTA A  
CONTINUACIÓN**

1. ¿Ha sentido dolor en las articulaciones, que usualmente empeora por las mañanas o después de un periodo de tiempo de inactividad?
  - a. Sí \_\_\_\_:      <= 3 meses: \_\_\_\_ .      > 3 meses: \_\_\_\_ .
  - b. No \_\_\_\_.
  
2. ¿Ha sentido rigidez matutina en las articulaciones, que usualmente empeora por las mañanas o después de un periodo de tiempo de inactividad?
  - a. Sí \_\_\_\_:      <= 3 meses: \_\_\_\_ .      > 3 meses: \_\_\_\_ .
  - b. No \_\_\_\_.
  
3. ¿Ha observado enrojecimiento en las articulaciones, que usualmente empeora por las mañanas o después de un periodo de tiempo de inactividad?
  - a. Sí \_\_\_\_:      <= 3 meses: \_\_\_\_ .      > 3 meses: \_\_\_\_ .
  - b. No \_\_\_\_.
  
4. ¿Qué articulaciones le duelen?
  - a. Muñecas \_\_\_\_.
  - b. Hombros \_\_\_\_.
  - c. Rodillas \_\_\_\_.
  - d. MCF: \_\_\_\_.
  - e. IFP: \_\_\_\_.
  - f. Metatarsfalángicas \_\_\_\_.
  - g. Todas \_\_\_\_.
  
5. ¿Los dolores articulares son?
  - a. Simétricas \_\_\_\_.
  - b. Asimétricas \_\_\_\_.
  
6. ¿Algún médico le ha dicho que Ud. tiene endocarditis bacteriana?
  - a. Sí \_\_\_\_.
  - b. No \_\_\_\_.

7. ¿Algún médico le ha dicho que Ud. tiene sarcoidosis?  
a. Sí\_\_\_.      b. No\_\_\_.
8. ¿Algún médico le ha dicho que Ud. tiene lupus eritematoso sistémico?  
a. Sí\_\_\_.      b. No\_\_\_.
9. ¿Algún médico le ha dicho que Ud. tiene síndrome de Sjögren?  
a. Sí\_\_\_.      b. No\_\_\_.
10. ¿Algún médico le ha dicho que Ud. tiene esclerosis sistémica?  
a. Sí\_\_\_.      b. No\_\_\_.
11. ¿Algún médico le ha dicho que Ud. tiene poliomiositis?  
a. Sí\_\_\_.      b. No\_\_\_.
12. ¿Algún médico le ha dicho que Ud. tiene vasculitis?  
a. Sí\_\_\_.      b. No\_\_\_.
13. **En Mujer**, ¿está Ud. embarazada?  
a. Sí\_\_\_.      b. No\_\_\_.

Validado por: \_\_\_\_\_