



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

**“DETERMINACIÓN Y MONITOREO DE ANTICUERPOS
ANTIPÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS Y SU INFLUENCIA EN EL
DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES
ATENDIDOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO DEXAMED”**

Requisito previo para optar por el Título de Licenciada en Laboratorio Clínico

Autora: Villacrés Altamirano, Ana del Consuelo.

Tutor: Dr. Acosta Morales, José Iván.

Ambato – Ecuador

Mayo 2015

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Trabajo de Investigación sobre el tema:

“DETERMINACIÓN Y MONITOREO DE ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS Y SU INFLUENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO DEXAMED” de Ana del Consuelo Villacrés Altamirano estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Abril del 2015

EL TUTOR

.....

Dr. Acosta Morales, José Iván

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el Trabajo de Investigación **“DETERMINACIÓN Y MONITOREO DE ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS Y SU INFLUENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO DEXAMED”**, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuesta son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autora de éste trabajo de grado.

Ambato, Abril del 2015

LA AUTORA

.....

Villacrés Altamirano, Ana del Consuelo

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de ésta tesis o parte de ella un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi tesis con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción de esta tesis, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora.

Ambato, Abril del 2015

LA AUTORA

.....

Villacrés Altamirano, Ana del Consuelo

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Informe de Investigación, sobre el tema **“DETERMINACIÓN Y MONITOREO DE ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS Y SU INFLUENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO DEXAMED”** de Ana del Consuelo Villacrés Altamirano, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, Mayo 2015

Para constancia firman

.....

PRESIDENTE/A

.....

1er VOCAL

.....

2do VOCAL

DEDICATORIA

A Dios.- Por haberme permitido alcanzar una meta que marcará el resto de mi vida y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi hija - Solange.- Por haber sido mi fuente de inspiración, mi lucha constante para lograr cada una de mis objetivos planteados.

A mis padres – Fausto y Mariana.- Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi esposo - Fabián.- Por brindarme apoyo necesario para la culminación de mis estudios y elaboración de esta tesis, misma que será elemento fundamental para el progreso personal, profesional y familiar.

A mi Tutor.- Dr. José Acosta por su valiosa contribución de ideas y conocimientos quien supo guiarme en el desarrollo de este trabajo.

A mis maestros.- Quienes compartieron conmigo sus conocimientos durante la Carrera y elaboración de Tesis, de manera especial a la Licenciada. Dolores Salazar, Ingeniera. Mónica Caiza, BQF. Gabriela Guaygua y Dr. Hugo Mayorga.

A la Universidad Técnica de Ambato y en especial a la Facultad de Ciencias de la Salud por permitirme ser parte de una generación de líderes triunfadores para el país.

Ana Villacrés

AGRADECIMIENTO

En primer lugar dar gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía.

Agradecer hoy y siempre a mi familia por el esfuerzo realizado por darme la fortaleza necesaria para seguir adelante.

A mis distinguidos maestros por el conocimiento compartido para mi desarrollo profesional.

De manera especial al Dr. José Acosta Morales que con sus enseñanzas sembró en mí el deseo de aprender e investigar jugando así un papel importante en la motivación para realizar este trabajo.

Finalmente un sincero agradecimiento a la Universidad Técnica de Ambato, de manera especial a la Facultad de Ciencias de la Salud la cual abrió sus puertas, preparándome para un futuro competitivo.

Ana Villacrés

ÍNDICE GENERAL

TABLA DE CONTENIDOS

PÁGINAS PRELIMINARES

PORTADA.....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO	iii
DERECHOS DE AUTOR	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR.....	v
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO	vii
ÍNDICE.....	viii
ÍNDICE TABLA DE CONTENIDOS.....	viii
ÍNDICE DE TABLAS.....	xii
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xiii
RESUMEN.....	xiv
SUMARY.....	xvi

INTRODUCCIÓN	1
--------------------	---

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 TEMA	2
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.2.1 CONTEXTUALIZACION	4
1.2.2 ANÁLISIS CRÍTICO	7
1.2.3 PROGNOSIS:	8
1.2.4 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	8
1.2.5 PREGUNTAS DIRECTRICES	9
1.2.6 DELIMITACIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO.....	9
1.3 JUSTIFICACIÓN	10

1.4	OBJETIVOS	11
1.4.1	OBJETIVO GENERAL	11
1.4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1	ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	12
2.2	FUNDAMENTACIÓN FILOSÓFICA	19
2.2.1	CONSERVACIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA	20
2.2.2	CONFIDENCIALIDAD Y ACCESIBILIDAD A LA HISTORIA CLÍNICA 20	
2.2.3	CONSENTIMIENTO INFORMADO	20
2.2.3.1	EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN INVESTIGACIÓN.....	21
2.2.3.2	REQUISITOS	21
2.3	FUNDAMENTACIÓN LEGAL.....	22
2.4	FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	27
	CATEGORÍAS FUNDAMENTALES	27
2.4.1	AUTOINMUNIDAD	28
2.4.2	AUTOANTICUERPOS	30
2.4.2.1	CAUSA Y ORIGEN GENÉTICO	31
2.4.2.2	TIPOS DE AUTOANTICUERPOS.....	32
2.4.3	ANTICUERPOS ANTI PÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS (Anti- CCP) 35	
2.4.3.1	ORIGEN DE LOS ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS	36
2.4.3.2	RELACIÓN CON LA PATOGENIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE 38	
2.4.3.3	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO	40
2.4.3.4	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	40
2.4.3.5	LOS ANTI-PCC COMO APOYO A LA PRÁCTICA MÉDICA	41
2.4.3.6	ANTI – CCP COMO FACTOR PREDICTOR DE ENFERMEDAD SEVERA	42
2.4.3.7	ANTI – CCP Y SU RELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES.....	43

2.4.3.8 TÉCNICA DE DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTI-CCP	
47	
2.4.4 ENFERMEDADES AUTOINMUNES	50
2.4.4.1 CRITERIOS QUE DEFINEN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES	
54	
2.4.4.2 ETIOLOGÍA	55
2.4.4.3 CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	62
2.4.5 ENFERMEDADES REUMÁTICAS.....	65
2.4.6 ARTRITIS REUMATOIDE	71
2.4.6.1 EPIDEMIOLOGÍA	73
2.4.6.2 IMPACTO SOCIAL	74
2.4.6.3 ETIOLOGÍA	74
2.4.6.4 CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	84
2.4.6.5 MANIFESTACIONES CLINICAS	85
2.4.6.6 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO	88
2.4.6.7 EXÁMENES COMPLEMENTARIOS	92
2.4.6.8 TRATAMIENTO.....	93
2.5 HIPÓTESIS:.....	95
2.6 SEÑALAMIENTO DE VARIABLES DE LA HIPOTESIS:.....	95

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN	96
3.1.1 PARADIGMA CUALI-CUANTITATIVO	96
3.1.2 PARADIGMA CRÍTICO – PROPOSITIVO.....	96
3.2 MODALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN	96
3.3 NIVEL DE INVESTIGACIÓN	97
3.4 POBLACION Y MUESTRA.....	98
3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	99
3.6 PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	101
3.6.1 TÉCNICAS DE LABORATORIO USADAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	102
3.7 PLAN DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN.....	105

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	107
4.2 INTERPRETACIÓN DE DATOS.....	107
4.3 VERIFICACIÓN DE LA HIPOTESIS	119

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES	122
5.2 RECOMENDACIONES	123

CAPÍTULO VI

PROPUESTA

6.1 TEMA	125
6.2 DATOS INFORMATIVOS	125
6.3 ANTECEDENTES DE LA PROPUESTA	126
6.4 JUSTIFICACIÓN	126
6.5 OBJETIVOS:	127
6.5.1 GENERAL:	127
6.5.2 ESPECÍFICOS:	127
6.6 ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD:	127
6.7 FUNDAMENTACIÓN	127
6.8 METODOLOGÍA PLAN DE ACCIÓN	128
6.9 ADMINISTRACIÓN	128
6.10 PREVISIÓN DE LA EVALUACIÓN:	129
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130
BIBLIOGRAFÍA	130
LINKOGRAFÍA	132
CITAS BIBLIOGRÁFICAS –BASES DE DATOS UTA.....	133
ANEXOS	135

ÍNDICE DE TABLAS

CONTENIDO	PÁG.
Tabla 1. Enfermedades Reumáticas.....	68
Tabla 2. Manifestaciones Articulares de la Artritis Reumatoide.....	85
Tabla 3. Manifestaciones Articulares.....	86
Tabla 4. Manifestaciones Extra-articulares de la Artritis Reumatoide.....	87
Tabla 5. Criterios de diagnóstico.....	88
Tabla 6. Nuevos Criterios de la Artritis Reumatoide.....	89
Tabla 7. Factores Pronósticos de Severidad.....	91
Tabla 8. Principales Mediadores Terapéuticos.....	93
Tabla 9. Variable Dependiente: Artritis Reumatoide.....	99
Tabla 10. Variable Independiente: Anticuerpos Antipeptidos Cíclicos....	100
Tabla 11. Plan de Recolección de Información.....	101
Tabla 12. Género.....	108
Tabla 13. Escolaridad.....	109
Tabla 14. Pregunta 1 de la encuesta.....	110
Tabla 15. Pregunta 2 de la encuesta.....	111
Tabla 16. Pregunta 3 de la encuesta.....	112
Tabla 17. Pregunta 4 de la encuesta.....	113
Tabla 18. Pregunta 5 de la encuesta.....	114
Tabla 19. Pregunta 6 de la encuesta.....	115
Tabla 20. Pregunta 7 de la encuesta.....	116
Tabla 21. Pregunta 8 de la encuesta.....	117
Tabla 22. Casos Positivos y Negativos.....	118
Tabla 23. Frecuencias Observadas.....	119
Tabla 24. Cálculo del Chi Cuadrado.....	120
Tabla 25. Plan de Acción.....	128
Tabla 26. Previsión de la Evaluación.....	129

ÍNDICE DE GRÁFICOS

CONTENIDO	PÁG.
Gráfico 1. Esquema de la respuesta inmunitaria celular.....	28
Gráfico 2. Como actúan los autoanticuerpos.....	60
Gráfico 3. La precipitación de complejos inmunes en diferentes territorios	61
Gráfico 4. Clasificación de enfermedades autoinmunes.....	64
Gráfico 5. Mecanismo de daño tisular en la autoinmunidad.....	65
Gráfico 6. Articulación.....	67
Gráfico 7. Distribución de posibles articulaciones afectadas por la AR.....	71
Gráfico 8. Esquema de las articulaciones.....	72
Gráfico 9. Factores que contribuyen al desencadenamiento de la AR.....	75
Gráfico 10. Representación esquemática de los sistemas inmunes.....	78
Gráfico 11. Daño del hueso en artritis reumatoide.....	80
Gráfico 12. Mecanismos que provocan la activación de células.....	81
Gráfico 13. Inmunidad Innata – Inmunidad Adquirida.....	82
Gráfico 14. Género.....	108
Gráfico 15. Escolaridad.....	109
Gráfico 16. Pregunta 1 de la encuesta.....	110
Gráfico 17. Pregunta 2 de la encuesta.....	111
Gráfico 18. Pregunta 3 de la encuesta.....	112
Gráfico 19. Pregunta 4 de la encuesta.....	113
Gráfico 20. Pregunta 5 de la encuesta.....	114
Gráfico 21. Pregunta 6 de la encuesta.....	115
Gráfico 22. Pregunta 7 de la encuesta.....	116
Gráfico 23. Pregunta 8 de la encuesta.....	117
Gráfico 24. Test realizados.....	118
Gráfico 25. Comprobación de la hipótesis.....	121

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

“DETERMINACIÓN Y MONITOREO DE ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS
CÍCLICOS CITRULINADOS Y SU INFLUENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE
ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL
LABORATORIO CLÍNICO DEXAMED”

Autora: Villacrés Altamirano, Ana del Consuelo.

Tutor: Dr. Acosta Morales, José Iván.

Fecha: Abril del 2015.

RESUMEN

El presente trabajo investigativo se realizó con el objeto de determinar y monitorear Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados y su influencia en el diagnóstico de artritis reumatoide en pacientes atendidos en el Laboratorio Clínico Dexamed de la ciudad de Ambato. Para la investigación se tomó como objetivos específicos el analizar la sensibilidad de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados, identificar los factores predisponentes que favorecen la presencia de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en pacientes con artritis reumatoide, examinar la enfermedad que presentan los pacientes con dolores reumáticos si es aguda o crónica y establecer un programa de concientización en prevenir su aparición o recurrencia de la enfermedad en el laboratorio clínico Dexamed.

La investigación está enfocada dentro del paradigma crítico-propositivo con un predominio del enfoque cualitativo porque se inició una búsqueda de los factores predisponentes que causan este problema, además de la sintomatología predominante para el desarrollo de la enfermedad, junto con el mejor método

diagnóstico-la aplicación de una prueba inmunológica como es Anti-CCP, identificando las posibles soluciones comprometidas al beneficio de la población.

Para la investigación se aplicaron técnicas como encuestas a los pacientes que acudieron al Laboratorio Clínico Dexamed y la realización de exámenes de sangre para determinar Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados de los cuales se obtuvieron 3 casos altos positivos mediante la técnica ELISA para medición cuantitativa de los anticuerpos tipo IgG frente a cyclic citrulinated peptides en suero o plasma, de aquellos uno caso es de artritis reumatoide juvenil (paciente de 16 años) y se obtuvo además, 3 casos con valores medios que posteriormente si desarrollen la enfermedad, con lo cual nos ayudó a concluir que la determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en rangos de 0-20 U/ml si influye en el diagnóstico para la determinación de artritis reumatoide.

PALABRAS CLAVES: ANTICUERPO, ANTIPÉPTIDOS, CÍCLICOS, CITRULINADOS, ARTRITIS_REUMATOIDE, ELISA.

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
CLINICAL LABORATORY

“DETERMINACIÓN Y MONITOREO DE ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS
CÍCLICOS CITRULINADOS Y SU INFLUENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE
ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL
LABORATORIO CLÍNICO DEXAMED”

Author: Villacrés Altamirano, Ana del Consuelo.

Tutora: Dr. Acosta Morales, José Iván.

Date: April, 2015.

SUMMARY

The present research work was carried out in order to determine and monitor antibodies Antipeptidos cyclic Citrulinados and its influence in the diagnosis of rheumatoid arthritis in patients treated in the clinical laboratory Dexamed of the city of Ambato. For research was taken as specific objectives analyzing sensitivity of Antibodies Antipeptidos cyclic Citrulinados, identify the predisposing factors that favor the presence of cyclic Citrulinados Antipeptidos antibodies in patients with rheumatoid arthritis, examine disease presenting patients with rheumatic pains if it is acute or chronic, and establish a program of awareness in preventing their occurrence or recurrence of the disease in the clinical laboratory Dexamed.

The research is focused in the critico-propositivo paradigm with a predominance of the qualitative approach because began a search of the predisposing factors that cause this problem, as well as the predominant symptoms for the development of the disease, along with the best diagnostic method implementation of an immunological test as it is Anti-CCP, identifying possible solutions committed to the benefit of the population.

For research techniques as surveys were applied to patients who attended the Dexamed clinical laboratory and blood examinations to determine Cyclic Antipeptidos antibody Citrulinados of which were obtained 3 high positive cases by means of the ELISA for quantitative measurement of antibodies against cyclic citrulinated peptides in serum or plasma IgG class, those one case is juvenile rheumatoid arthritis (16-year-old patient) and was obtained in addition, 3 cases with average values that subsequently if develop the disease, which helped us to conclude that the determination of antibodies Antipeptidos cyclic Citrulinados in ranges of 0-20 U/ml if it influences in the diagnosis for the determination of rheumatoid arthritis.

KEYWORDS: ANTI_CYCLIC_CITRULINATED_PEPTIDES,
RHEUMATOID_ARTHRITIS, ELISA.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación tuvo como objetivo determinar y monitorear Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados y su influencia en el diagnóstico de Artritis Reumatoide en pacientes atendidos en el laboratorio clínico Dexamed ubicado en el cantón Ambato, cuyos resultados nos permitieron conocer la especificidad de la prueba usada determinando así a la prueba inmunológica más objetiva para la identificación, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.

Esta investigación fue de gran utilidad ya que mediante las encuestas y los exámenes realizados se pudo determinar los factores predisponentes y criterios de diagnóstico para adquirir artritis reumatoide: rigidez matutina, artritis en tres o más áreas articulares, artritis en las articulaciones de las manos, artritis simétrica, nódulos reumatoides, factor reumatoide, alteraciones radiológicas y los diversos métodos diagnósticos llegando a concluir que la determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en un rango de 0-20U/ml influyen en el diagnóstico de la artritis reumatoide; es importante identificar oportunamente los daños articulares, de tal manera se pretende mantener buenas condiciones de vida. El estudio se efectuó mediante la determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados con el método ELISA en suero por medio del mismo aplicado a 51 pacientes que acudieron al laboratorio clínico Dexamed en el período de estudio.

La investigación aportó al investigador, a la Universidad Técnica de Ambato, al Laboratorio Clínico Dexamed, al Laboratorio de Especialidades Médicas Dr. Marcelo Ochoa Egas, conocimientos sobre la prueba más sensible para el diagnóstico de Artritis Reumatoide, por ello en el laboratorio clínico Dexamed se implementó en el protocolo de diagnóstico la prueba de determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados para pacientes con Artritis Reumatoide, brindando nuevos servicios a los pacientes que acuden a esta institución de salud, y a la vez motivando a que mantengan mejores condiciones de vida.

CAPÍTULO I

1. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 TEMA:

“DETERMINACIÓN Y MONITOREO DE ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CÍCLIOS CITRULINADOS Y SU INFLUENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO DEXAMED”

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es apreciada dentro del grupo de patologías crónicas multifactoriales de predominio autoinmune, es una enfermedad que puede llegar a ser invalidante. Al inicio de la enfermedad se presenta: inflamación, el dolor, la rigidez articular y la pérdida de la función son síntomas y signos preponderantes en la presentación clínica que da origen finalmente a una lesión estructural y se convierte en un gran problema afectando principalmente a manos y pies, y con ello disminuyendo la calidad de vida.

La Artritis Reumatoide es también considerada una enfermedad multisistémica por lo tanto presenta sintomatología extra articular, afectando órganos importantes así como sistemas básicos para el buen funcionamiento de nuestro organismo, siendo esto la principal causa que reduce la expectativa de vida, misma que ha

mejorado con el mejor conocimiento de la fisiopatología y el desarrollo de nuevos tratamientos.

La disminución en la expectativa de vida que presentan los pacientes con Artritis Reumatoide, se formula preguntas importantes y oportunas sobre las causas exactas de morbilidad y mortalidad en esta enfermedad. La Artritis Reumatoide es de tipo crónico y se debe tener en cuenta que en ellos existen muchas condiciones médicas que causa o de otra manera está asociada a diversas condiciones en el mismo paciente, ya sea por la medicación, predisposición genética o factores desconocidos. Entre las causas propias y más frecuentes en dichos pacientes tenemos complicaciones cardiovasculares, pulmonares como la tuberculosis, neoplasias, enfermedad gastrointestinal y osteoporosis, entre otras. Las alteraciones endócrinas, específicamente la disfunción tiroidea es una alteración frecuente como lo es el hipotiroidismo subclínico y según los estudios reportados estas causas se han asociado con una mortalidad precoz.

La artritis reumatoide es una de las enfermedades autoinmunes más habituales, y afecta entre el 0,5 y 1,0% de la población mundial, siendo las mujeres tres a cinco veces más propensas a la enfermedad que los hombres. La aparición suele ocurrir entre los 40 y 70 años de edad; sin embargo, puede aparecer a cualquier edad. La enfermedad se asocia con una alteración del sistema inmunológico, que conduce a la autoagresión de los tejidos. La misión principal del sistema inmunológico del organismo es la defensa contra agentes externos potencialmente peligrosos; sin embargo, en la artritis reumatoide, se reconoce como extraña una parte del propio organismo, atacándola y desencadenando inflamación. La artritis reumatoide es considerada no hereditaria ni contagiosa, aunque su manifestación puede involucrar diversos factores, como virus, bacterias, entre otras. Además, estudios recientes demostraron que la presencia de algunos genes que regulan el funcionamiento del sistema inmunológico, confieren mayor susceptibilidad para el desarrollo de la patología (Lipsky, P., 2001).

1.2.1 CONTEXTUALIZACIÓN

MACROCONTEXTUALIZACIÓN

La artritis reumatoide es una condición de relativa común prevalencia y distribución mundial que afecta a mujeres y hombres de varias edades y en su mayoría en adultos. Tiene el potencial de afectar severamente la supervivencia, capacidad funcional y calidad de vida del individuo que la padece, así como la capacidad de mantener una ocupación satisfactoria. La mortalidad por causas directas o complicaciones derivadas de la artritis reumatoide continua siendo el doble de lo observado en la población de control, sin modificación de esta tendencia en las últimas cuatro décadas. El impacto económico derivado de esta patología ha sido subestimado en nuestros países latinoamericanos. Alrededor de 75 millones de personas en el mundo padecen artritis, una enfermedad degenerativa, según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En el año 2006, un informe de la sección de la Unión Europea de Médicos Especialistas, describían las enfermedades reumáticas como las enfermedades más comunes en los países europeos, protagonistas de la mayor causa de discapacidad física y carga para el paciente y la sociedad. Tan sólo en términos de discapacidad, los datos arrojados en el año 2000 por el informe de la Organización Mundial de la Salud sobre el impacto de las enfermedades musculo esqueléticas, presentaba a la Artritis Reumatoide como una de las patologías de mayor incremento exponencial dentro de las discapacidades.

Investigaciones más recientes han puesto en manifiesto el progresivo incremento de la Artritis Reumatoide en términos de prevalencia y el nivel de carga asociada de la enfermedad en términos individuales y sociales. La última encuesta poblacional realizada en Artritis Reumatoide en el año 2009, revelaba que más de la mitad de los pacientes de Artritis Reumatoide en Europa y Canadá se expresaba como la enfermedad controlaba sus vidas. Mientras que el 79% de los encuestados afirmaban padecer dolor, 67% fatiga y el 57% rigidez muscular (Laporte, 2011).

Se ha demostrado que la actividad física en el tratamiento de las enfermedades reumáticas como la artritis, la artrosis, está recomendado ya que combate los efectos debilitantes de la enfermedad. En primer lugar haciendo que el líquido sinovial fluya entrando y saliendo del cartílago, de manera que lubrica y nutre el constante movimiento del líquido, dentro y fuera del esponjoso tejido que forma el cartílago, lo cual mantiene húmedo, sano y bien nutrido. Pero sin la presión que ejercen el movimiento y el ejercicio, el líquido sinovial dejaría de fluir y el cartílago se resecaría y se haría más delgado, como si se tratara de un pedazo de cuero viejo, perdiendo con ello su elasticidad. Esto explica en parte por qué las personas que padecen artritis a menudo sienten más molestias tras un período de inactividad, la articulación ha pasado cierto tiempo sin ser nutrida adecuadamente (Godoy, C.A., 2002).

MESOCONTEXTUALIZACIÓN

La artritis reumatoide gana espacio en el mundo y en el Ecuador su incidencia es considerable, se calcula que ésta ataca al uno por ciento de la población, las mujeres se muestran más propensas. Luis Zurita, reumatólogo de la clínica Kennedy de Guayaquil, informó que el 1 por ciento de la población a nivel mundial padece de artritis reumatoide y que de estos el 70 por ciento tienen deformaciones severas. Sólo en el Ecuador se estima que deben existir 120 mil pacientes, que no pueden acceder a un tratamiento temprano porque no en todas las casas de salud hay especialistas (Diario La Hora, 2008).

Las enfermedades reumáticas son aquellas enfermedades médicas que afectan las articulaciones y los tejidos que la rodean. El concepto de artritis hace referencia a la afección con dolor, inflamación y limitación del movimiento de las articulaciones. Hay más de 100 enfermedades reumáticas que pueden afectar a niños, adultos, ancianos, hombres y mujeres y son una causa más frecuente de limitación en la función que la enfermedad cardíaca, el cáncer o la diabetes mellitus.

Actualmente nadie duda de la importancia crucial del diagnóstico de la Artritis Reumatoide de comienzo se origina para el inicio precoz del tratamiento y la mejoría del pronóstico. Sin embargo, existen importantes lagunas en el conocimiento de la enfermedad, referidas por ejemplo, al tratamiento más adecuado en cada etapa de la historia natural de la enfermedad o los indicadores pronósticos que pueden predecir una enfermedad mucho más grave.

No es ético observar la historia natural de la enfermedad sin ofrecer tratamiento durante periodos largos de tiempo a la espera de la aparición de los distintos desenlaces. Las intervenciones terapéuticas impiden conocer la historia natural de la enfermedad ya que el tratamiento altera las medidas clínicas y analíticas. No obstante, se acepta que la mayoría de los pacientes desarrollan erosiones antes de los 2 años de evolución, aunque esta norma no se cumple en todos los estudios (Bukhari, M., 2001).

MICROCONTEXTUALIZACIÓN

En la provincia de Tungurahua, cantón Ambato específicamente en el edificio médico Dexamed se ha evidenciado casos de pacientes con artritis reumatoide que han asistido al laboratorio clínico y al área de radiología con el propósito de identificar una única patología, teniendo como propósito disminuir el dolor y la limitación articular. El Laboratorio Clínico DEXAMED se caracteriza por ser una institución médica de excelencia en la atención al paciente, son muchos sus objetivos entre ellos prestar un servicio de calidad, eficiencia tanto en prevención, diagnóstico y colaborar con el médico especialista para que se sirva dar un tratamiento óptimo ante las múltiples enfermedades que acarean en la sociedad actual.

La incidencia de la Artritis Reumatoide considerando que es una enfermedad inflamatoria autoinmune que se presenta como secuela de dolores articulares y la presencia de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados, aquella patología que puede estar presente en niños, jóvenes y adultos, pacientes que pueden

expresar diversas reacciones inflamatorias por esto cada vez es más significativo en el área médica general, aún es de mayor importancia para el Laboratorio Clínico en el área de serología durante el análisis de la prueba para determinar los mencionados anticuerpos por lo tanto se hace énfasis al número de personas atendidas en el laboratorio anteriormente mencionado, ya que los pacientes puedan tener un diagnóstico oportuno, por consiguiente atención y tratamiento médico especializado. La responsabilidad individual solamente puede tener pleno efecto cuando las personas tienen acceso a un modo de vida saludable. Por consiguiente, en el plano social es importante: dar apoyo a las personas en el cumplimiento de las recomendaciones tanto de su salud personal y de una oportuna visita médica con un compromiso político sostenido y la colaboración de las múltiples partes interesadas públicas y privadas.

1.2.2 ANÁLISIS CRÍTICO

A pesar de todas las investigaciones epidemiológicas y clínicas, el problema de la Artritis Reumatoide continua siendo un tanto desconocida. Algunos autores favorecen la teoría que la Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria autoinmune caracterizada por provocar una sinovitis persistente de las articulaciones, típicamente de las pequeñas produciendo su destrucción progresiva generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional y se asocia con la presencia de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados. La Artritis Reumatoide es una enfermedad caracterizada por la variabilidad de las manifestaciones clínicas; como malestar general, dolor articular, cansancio, fiebre y en la clínica el Factor Reumatoide Látex positivo, Eritrosedimentación elevada y los Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados positivos. Es una patología muy común a nivel mundial, responsable de muchos casos de daño articular. El saber reconocer y tratar una Artritis Reumatoide en sus inicios es importante para evitar problemas posteriores.

Como lo he mencionado anteriormente en la contextualización, gran parte de la población se ha visto afectada por estos procesos inflamatorios, y aún de los

efectos más comunes con enfermedades como lo es la Artritis Reumatoide originada por la presencia de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados, la misma que afecta en gran porcentaje a grandes y pequeñas partes del cuerpo en la vida de las personas.

1.2.3 PROGNOSIS:

El Laboratorio Clínico es una herramienta primordial para el área médica, ya que por medio de este se diagnostican diferentes patologías y además se realizan estudios para establecer el tipo de tratamiento que se debe administrar al paciente, al igual que el seguimiento del mismo.

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune, en la que observamos una sinovitis persistente de las dichas articulaciones, típicamente de las pequeñas tanto en las manos como en los pies, produciendo su destrucción progresiva generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional, la misma que se asocia con la presencia de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados. Si no se realiza la determinación de los mencionados anticuerpos característicos de la Artritis Reumatoide podría presentarse lo siguiente:

Aumentaría el número de personas que desconocen a pesar de presentar sintomatología para Artritis Reumatoide, debido a que no tienen un vasto conocimiento en cuanto a esta enfermedad; persistiría el desconocimiento de la patología, puesto que se puede confundir con otras alteraciones como artrosis, osteopenia y se incrementaría aún más la discapacidad en la población ecuatoriana.

1.2.4 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cómo la determinación y monitoreo de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados incide en el diagnóstico de Artritis Reumatoide en pacientes atendidos en el Laboratorio Clínico Dexamed?

1.2.5 PREGUNTAS DIRECTRICES

¿Cómo se determina y monitorea los Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados y su influencia en el diagnóstico de Artritis Reumatoide?

¿Cuáles son los factores predisponentes que favorecen la presencia Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en pacientes con Artritis Reumatoide?

¿La enfermedad que presentan los pacientes con dolores reumáticos es aguda o crónica?

¿Cómo disminuir el número de casos de Artritis Reumatoide?

1.2.6 DELIMITACIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO

Delimitación del contenido:

CAMPO: Laboratorio Clínico.

AREA: Serología.

ASPECTO: Determinación y monitoreo de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados.

Delimitación espacial:

El estudio se realizó a pacientes que fueron atendidos en el Laboratorio Clínico DEXAMED.

Delimitación temporal: Se realizó en el período 2014 - 2015.

1.3 JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de investigación surgió debido al interés particular de aportar a la sociedad de la provincia del Tungurahua, conocimientos técnico prácticos acerca de la determinación de Anticuerpos Antipeptidos Cíclicos Citrulinados para determinar Artritis Reumatoide, son proteínas que están constituidas por residuos de citrulina, siendo constituyente esencial de determinantes antigénicos que se reconocen como anticuerpos específicos de artritis en la población debido a varios factores predisponentes.

Existió originalidad debido a que en la Carrera de Laboratorio Clínico no se ha realizado un estudio especializado sobre el tema seleccionado.

Tuvo importancia social, por que busca la mejor alternativa para el diagnóstico de Artritis Reumatoide en nuestro medio, además implicó promover la cultura de la prevención y defensa de la salud, identificando oportunamente los factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad lo cual pone en riesgo su calidad de vida.

Fue factible la investigación del problema escogido porque se contó para el proyecto con experiencia teórico práctica en el ámbito de laboratorio clínico, disponiendo de bibliografía suficiente y actualizada sobre el tema, acceso a la información de campo, asesoría respectiva y los recursos que requiere la investigación.

De igual forma desde el punto de vista institucional y técnico se pudo realizar debido a que se contó con el apoyo del laboratorio clínico Dexamed que está conformado por personal altamente capacitado y posee los equipos y reactivos necesarios.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar y monitorear Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados y su influencia en el diagnóstico de Artritis Reumatoide en pacientes atendidos en el Laboratorio Clínico Dexamed.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar los Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados y su influencia en el diagnóstico de Artritis Reumatoide.
- Identificar los factores predisponentes que favorecen la presencia de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en pacientes con Artritis Reumatoide.
- Examinar la enfermedad que presentan los pacientes con dolores reumáticos si es aguda o crónica.
- Establecer un programa de concientización en prevenir su aparición o recurrencia de la enfermedad.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

“Correlación entre los Anticuerpos Anti Citrulinados Cíclicos (anti-CCP) y la severidad del daño radiológico en pacientes con Artritis Reumatoide del Hospital Militar que acudieron a consulta de reumatología entre enero y junio del 2003.”

Para la realización del proceso investigativo se plantea un objetivo de estudio que fue evaluar la correlación que existe entre los anticuerpos anti-citrulinados cíclicos y la severidad de daño radiológico en pacientes con Artritis Reumatoide. Para ello el diagnóstico de Artritis Reumatoide se ha realizado hasta el 2010 tomando en cuenta los síntomas clínicos y el factor reumatoide, anteriormente debido a la baja sensibilidad y especificidad del factor reumatoide, se incluyeron en los nuevos criterios diagnósticos los anti-CCP como parte del diagnóstico para artritis Reumatoide.

Como parte de los resultados del estudio encontramos en la población involucrada que existe una predisposición de la enfermedad al sexo femenino, con predominio en la quinta década, tal y como se ha descrito por otros autores.

La determinación de los valores de anticuerpos anticitrulinados cíclicos, establecidos por rangos, evidencian que aproximadamente el 60 % de los pacientes incluidos se encuentra en el rango positivo alto y que tan sólo un 10% de ellos se encontró en el rango negativo.

En el estudio se incluyen un total de 62 pacientes con Artritis Reumatoide, de los cuales 49 pacientes presentan una radiografía simple de manos y anti-CCP que corresponde al 79% siendo mujeres y 13 pacientes que fueron hombres y que correspondía al 20.9%. Se estableció un rango de edad entre 23 y 81 años, promedio de 50 +- 13.6 años. En los anticuerpos anti péptidos citrulinados el valor promedio en unidades mililitro medida a través de la prueba de Elisa fue de 136 u/ml +- 120 u/ml con rangos entre 3 y 350. La distribución de la población estudiada según los rangos de anti-CCP definidos fueron negativo < 18 u/ml (10%), positivo bajo 18-39 u/ml (23%), positivo moderado 40 – 50 u/ml (6%) y positivo alto >60 u/ml del 61%.

También se toma en cuenta el análisis de las radiografías por método de Sharp Van de Heijde (SVH). Coeficientes de concordancia de Blad y Altman y límites de acuerdo Inter observador para erosiones: Para las radiografías simples de manos leídas bajo el método de Sharp Van de Heijde, el valor promedio para el total de erosiones fue de 27 con una desviación estándar de +- 37 con rangos de 0 a 102. El coeficiente de correlación de acuerdo inter-observador de Bland y Altman, para erosiones de la lectura radiológica con el método Sharp Van de Heijde fue de -0.065 con límite de acuerdo del 95% de -8.22 a 8.097 (Sánchez, María., Domínguez, Julia., 2011).

“Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con Artritis Reumatoidea atendidos en la consulta externa de reumatología del Hospital Quito N°1 de la Policía Nacional, período enero - diciembre 2009”

La presente investigación analiza que los pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoidea pueden cursar concomitantemente con una disfunción tiroidea, principalmente hipotiroidismo subclínico, según la literatura la prevalencia es de un 15%. Estos pacientes cursan con mayor morbimortalidad ya que tienen un mayor riesgo cardiovascular. Si se toma en cuenta que las patologías independientemente favorecen la dislipidemia, al estar asociadas los factores de riesgo se incrementan en mayor proporción.

En este estudio se encontró que los pacientes que acudieron al servicio de Reumatología del Hospital Quito N°1 de la Policía Nacional durante el período de Enero a Diciembre del 2009 y que fueron diagnosticados de Artritis Reumatoidea presentaron una prevalencia del 44.36% de Hipotiroidismo Subclínico, en una muestra de 133 pacientes tomados aleatoriamente y en quienes se consideró las mediciones de TSH y fT4. Metodológicamente corresponde a un diseño epidemiológico, analítico, transversal, de período, de fuente secundaria, con asignación por afijación.

Para tratar el hipotiroidismo subclínico se considera los valores mayores a 10uU/ml, pero en aquellos pacientes que cursan con artritis reumatoidea al tener valores inferiores a 10uU/ml igualmente tienen un riesgo cardiovascular elevado, por lo que para fines de este estudio se tomó en consideración valores de TSH mayores a 3 uU/ml, por tanto dadas las características de la población es necesario tener en cuenta estos valores para considerar un adecuado tratamiento especialmente para utilizar levotiroxina a dosis bajas en pacientes con TSH entre 3-10 uU/ml y con factores de riesgo concomitantes (Sánchez, Jorge., 2012).

“Efecto del tabaco sobre la actividad, discapacidad y daño radiológico en la artritis reumatoide y su relación con los marcadores serológicos de la enfermedad.”

El análisis de este proceso investigativo comienza en la identificación de múltiples factores de riesgo, entre ellos genéticos y ambientales como el tabaco; siendo este efecto particularmente importante en aquellos sujetos que presentan una susceptibilidad genética (presencia del epitopo reumatoide (ER)). Determina que el consumo de tabaco influye en la expresión clínica de la enfermedad y una mayor destrucción articular.

El objetivo general de esta tesis fue determinar el efecto del consumo de tabaco en la expresión clínica y curso evolutivo de la artritis reumatoide en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo. Para esto se llevó a cabo

un estudio prospectivo y de cohorte de pacientes con artritis reumatoide de inicio (menos de dos años desde el inicio de los síntomas). En ellos se analizaron las características epidemiológicas, clínicas, serológicas y radiológicas basales periódicamente, cada tres meses, hasta los dos años de evolución. Estas variables se compararon entre aquellos pacientes fumadores y los no fumadores.

Se incluyeron 156 pacientes con AR de inicio. La prevalencia de fumadores (tanto fumadores activos como ex-fumadores) fue del 42.3% fumadores activos. El 34% de los fumadores eran grandes fumadores (un consumo acumulado de tabaco igual o superior a 20 paquetes /año). Los fumadores activos mostraron presentar un debut de su AR significativamente más temprano que los no fumadores (48.3+-13 versus 57.3+-15, $p=0.001$).

Se observó de forma significativa una mayor frecuencia el epitopo reumatoide (ER) y HLA-DRB*04 en los fumadores activos frente a los no fumadores. No se observa diferencias entre ambos grupos en cuanto a la presencia y título de anti-CCP2 y anticuerpos anti péptidos de fibrina-filagrina cíclicos citrulinados (anti-CFFCP). La presencia del factor reumatoide (FR) fue similar en ambos grupos, sin embargo a los títulos de FR fueron significativamente superiores en los fumadores activos frente a los no fumadores. La actividad de la enfermedad y discapacidad basales (al momento de su inclusión en el estudio) fue similar en ambos grupos.

El daño articular basal medio a través de la presencia de lesión radiológica (tanto score de Larsen como recuento del número de erosiones) fue similar en ambos grupos. A los 12 y 24 meses de seguimiento no hubo diferencias significativas en la actividad clínica de la enfermedad, los índices de respuesta celular, los índices de discapacidad y los tratamientos recibidos entre fumadores activos y no fumadores, ni entre fumadores (fumadores activos + ex-fumadores) y no fumadores, ni tampoco entre grandes fumadores con no fumadores. El daño radiológico observado en los 12 y 24 meses de seguimiento, cuantificado tanto a través del score de Larsen como a través del recuento de erosiones, fue mayor en los sujetos fumadores activos en comparación a los no fumadores. Si embargo

esta diferencia fue estadísticamente significativa a los 24 meses de seguimiento en el recuento de erosiones articulares siendo de fumadores activos de 1.2+-1.7 frente a los no fumadores que presentan un recuento de erosiones articulares de 0.7'-1.7 (p=0-04) (Ruiz, Virginia., Esquide, Torino., 2012).

“Utilidad diagnóstica de Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados como prueba diagnóstica en pacientes con Artritis Reumatoide”

La presente investigación inicia dando una introducción sobre la artritis reumatoide la misma que es considerada como una enfermedad autoinmune sistémica, inflamatoria y crónica. En el diagnóstico confirmatorio la presencia del anticuerpo contra el péptido cíclico citrulinado parece tener mejor especificidad que el factor reumatoide. Siendo el objetivo de estudio: Evaluar las características operativas de los anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado y factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide. El método empleado en el estudio retrospectivo convencional de pruebas diagnósticas, se incluyen a 68 pacientes con artritis reumatoide, y 68 con patologías ortopédicas. El diagnóstico de la artritis se hizo a través de los criterios del Colegio Americano de Reumatología.

La determinación del anticuerpo contra el péptido cíclico citrulinado se realizó por Electroquimioluminiscencia y factor reumatoide por Inmunoturbidimetría. Para el análisis se aplicó tabulaciones cruzadas en las que se determinaron las características operacionales del método. Se construyó la gráfica de Receiver Operating Curve. Los resultados obtenidos ante la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del anticuerpo contra el péptido cíclico citrulinado fueron 81%, 92%, 90% y 82%, respectivamente. Para el factor reumatoide los resultados fueron similares, excepto en la especificidad (90%). Con cualquiera de las dos pruebas positivas la sensibilidad alcanza 89% y la especificidad 86%, con razón de verosimilitud positiva de 6,35. La positividad simultánea de ambas pruebas disminuye la sensibilidad a 67% y la especificidad aumenta 100% con razón de verosimilitud negativa de 0,33. Teniendo como conclusión por la sensibilidad y especificidad del anticuerpo contra el péptido

cíclico citrulinado es considerado como una prueba útil para el diagnóstico temprano. El uso combinado de las dos pruebas aumenta significativamente la sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva (González, Martha. L., 2013).

“Bases genéticas de la Artritis reumatoide: búsqueda de nuevos marcadores genéticos de susceptibilidad”

En diversos estudios científicos buscan alternativas de solución para muchas enfermedades crónicas partiendo desde las bases genéticas para dar un mayor sustento científico a cada una de las investigaciones, es por ello que esta tesis parte de la conceptualización del problema en estudio. La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónica. Esta enfermedad afecta principalmente a las articulaciones de todo el organismo, pero tiene un amplio rango de manifestaciones extra-articulares. Se explica que no se conocen por completo las causas que la provocan, se piensa que en su aparición y desarrollo intervienen factores genéticos, ambientales y eventos al azar. La contribución de los factores genéticos supone un 60% de los factores desencadenantes de la enfermedad. Los genes más estudiados con respecto a la predisposición genética a padecer Artritis Reumatoide son los genes del antígeno leucocitario humano (HLA). Concretamente, determinados alelos HLA-DRB1, llamados del epítipo compartido son los que presentan una asociación más fuerte con artritis reumatoide.

El objetivo general de esta tesis fue intentar contribuir al estudio de las bases genéticas de la artritis reumatoide, mediante estudios de asociación caso-control utilizando genes candidatos. Para ello, los genes a estudiar se seleccionaron en base a dos criterios: su localización cromosómica de regiones del ligamento a artritis reumatoide, y su función dentro de rutas implicadas en los mecanismos etiopatogénicos de la artritis reumatoide. Se utilizaron varios grupos de pacientes de artritis reumatoide y controles sanos procedentes de distintas regiones de la geografía española (Granada, Sevilla, Lugo y Madrid), constituyendo una cohorte

bien caracterizada y con suficiente tamaño muestral para realizar estudios de asociación con buen poder estadístico.

En un primer lugar se interesan en genes relacionados en procesos inflamatorios, ya que este es un mecanismo fundamental en la iniciación de la enfermedad, que comienza con la inflamación del tejido sinovial de las articulaciones. Además, la artritis reumatoide se caracteriza por una situación de inflamación crónica, donde la permanente presencia de mediadores proinflamatorios provoca la distribución de la articulación, el deterioro óseo local (erosiones) y generalizado (osteopenia), la angiogénesis que favorece la creación del pannus y la aparición de la enfermedad cardiovascular, entre otros procesos patológicos.

Dentro de este grupo se seleccionaron los genes de receptores tipo toll (TLRS2) y receptores toll like (TLR4) que son importantes receptores encargados de disparar la respuesta inflamatoria innata e iniciar la respuesta inmune adaptativa, mediante la activación del factor nuclear κ b (NF-Kb). Los receptores de inmunoglobulinas Fc γ R median también la inmunidad innata y adquirida, ya que inducen la expresión de varias moléculas efectoras que promueven un ambiente inflamatorio. Dentro de este grupo de genes se estudian al Fc factor-like (FCRL3a), que se piensa que puede influir en el desarrollo de las células B autor reactivas.

La región cromosómica 5q31 se caracteriza por contener numerosos genes implicados e rutas inflamatorias, como variadas citoquinas proinflamatorias, que regulan un amplio rango de procesos inflamatorios implicados en la patogénesis de la artritis reumatoide. Dentro de esta región estudiamos el gen familia de transportadores de soluto 22, miembro 4 (SLC22A4), y un relacionado con él, Factor de transcripción relacionado con runt 1 (RUNX1). Además, se investiga el papel de varios genes de la familia de la interleuquina (IL) IL-12, como IL12B, IL12RB1 e IL23R. Por último, dentro de la categoría de los genes implicados en inflamación, estudian el gen factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), que codifica para una citoquina proinflamatoria que promueve la respuesta de tipo T_H1.

Tras analizar todos estos genes, se ha encontrado que el alelo -173C del gen MIF está asociado a la artritis reumatoide. Se ve que este alelo produce mayor producción de MIF, lo que podría aumentar la inflamación, la apoptosis, la permeabilidad vascular y provocar una secreción anormal de otras citoquina proinflamatorias, todo ello llevando a una situación favorable para la aparición de la enfermedad autoinmune (Cebada, Gisela. , 2007).

2.2 FUNDAMENTACIÓN FILOSÓFICA

El modelo que caracteriza al estudio tiene un punto de vista crítico prospectivo: Crítico porque el proyecto se basa en la realidad de los síntomas que está presente en los pacientes con Artritis Reumatoide, debido a los índices de Anticuerpos Anticitrulinados Cíclicos, su alto nivel de positividad concurrente en los pacientes de toda edad debido a las alteraciones inflamatorias lo que provoca una desestabilización en el ritmo de vida de cada uno de los pacientes afectados. Propositivo porque con esta investigación tenemos la expectativa de encontrar una alternativa para disminuir la incidencia de la enfermedad autoinmune como lo es la Artritis Reumatoide, creando así medios preventivos o alternativas de solución a la población vulnerable y de esta manera reducir la incidencia de la enfermedad, facilitando información adecuada sobre dicha patología para mejorar su calidad de vida.

Fundamentación epistemológica.- porque se emplea la técnica de análisis en el área de serología para la determinación y monitoreo de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados y sus valores elevados; los mismos que nos permitirán analizar si el paciente presenta la Artritis Reumatoide.

Fundamentación axiológica.- Humanísticamente tenemos como objeto de estudio en este proyecto investigativo el mejorar la calidad de vida de los seres humanos siendo esto un verdadero compromiso profesional al dar cumplimiento a todas las normas de calidad que se requiere para realizar los exámenes en el área de

serología, además se puso en práctica valores como la honestidad, la honradez, el respeto y consideración durante la atención al paciente, la toma - análisis de muestras y dar la confiabilidad en la entrega de resultados obtenidos.

Es imprescindible en el presente estudio aplicar la responsabilidad y el respeto hacia el paciente, mediante puntos como:

2.2.1 CONSERVACIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA

En la mayoría las instituciones de salud como hospitales, clínicas y laboratorios clínicos particulares es muy importante la preservación de la historia clínica, por ende es obligación del departamento de Documentación Médica quién se responsabiliza de su conservación, de dictar normas sobre el contenido y forma de realizar la historia, así como de establecer las normas para el acceso de los profesionales sanitarios a dicha información. En el Laboratorio Clínico DEXAMED se obtiene un registro de datos por cada uno de los pacientes por examen solicitado debido a que es una institución médica de diagnóstico clínico.

2.2.2 CONFIDENCIALIDAD Y ACCESIBILIDAD A LA HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica con todos sus documentos tiene carácter confidencial. Por lo tanto, todos los profesionales que tienen acceso a dicha información en su actividad diaria, tienen la obligación de mantener la confidencialidad. En caso de utilización de algunos de los datos de la historia clínica con fines docentes, epidemiológicos, entre otros, debe hacerse sin revelar ningún dato que pueda identificar al paciente.

2.2.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado en el área clínica tiene que entenderse como la aceptación por parte de un enfermo o paciente competente de un procedimiento diagnóstico o terapéutico después de tener la información adecuada para implicarse libremente en la decisión clínica. Los requisitos básicos son: libertad, competencia e información suficiente. Por lo tanto, tiene que entenderse como fruto de la relación clínica, siempre basada en dos pilares insustituibles e

inconfundibles: la confianza y el proceso de información más o menos complejo. Tendría que favorecer la comprensión del procedimiento propuesto, decir en qué consiste, las alternativas posibles, la oportunidad y los resultados esperados (con beneficios, secuelas y riesgos), con el fin de llegar a una decisión, ya sea de elección, de aceptación o de rechazo.

El consentimiento informado en el área de la investigación clínica se refiere a que los investigadores deben proporcionar toda la información respecto del experimento o trabajo que van a realizar, indicando al presunto participante los efectos secundarios que pueden sufrir; además el partícipe tiene el derecho de retirarse de la misma, cuando lo considere conveniente (García, A., 2006).

2.2.3.1 EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN INVESTIGACIÓN

En relación al consentimiento informado en la regulación de los ensayos clínicos surge de la necesidad de conciliar los diferentes derechos que puedan entrar en colisión. En efecto, con el fin de que la ciencia pueda avanzar y de que puedan encontrarse nuevos remedios a las enfermedades, hay que investigar; pero eso no puede ir en contra de los derechos de las personas. Antes de otorgar el consentimiento, el sujeto sometido a ensayo tiene que haber sido informado de forma exhaustiva por el profesional sanitario que lleva a cabo la investigación sobre la naturaleza, la importancia, el alcance y los riesgos del ensayo. El profesional que da la información tiene que asegurarse de que esta información sea entendida por el sujeto. La persona que participa en el ensayo puede, en cualquier momento, revocar su consentimiento sin tener que explicitar la causa.

2.2.3.2 REQUISITOS

Como requisitos del consentimiento informado, se deben cumplir por lo menos los siguientes:

Voluntariedad: Los sujetos deben decidir libremente someterse a un tratamiento o participar en un estudio sin que haya persuasión, manipulación ni coerción. El

carácter voluntario del consentimiento es vulnerado cuando es solicitado por personas en posición de autoridad o no se ofrece un tiempo suficiente al paciente para reflexionar, consultar o decidir.

Información: Debe ser comprensible y debe incluir el objetivo del tratamiento o del estudio, su procedimiento, los beneficios y riesgos potenciales y la posibilidad de rechazar el tratamiento o estudio una vez iniciado en cualquier momento, sin que ello le pueda perjudicar en otros tratamientos. El intercambio comunicativo entre ambos (profesional – paciente), basado en la confianza, ampliará las posibilidades de comprensión de los resultados del tratamiento por parte del paciente.

Comprensión: Es la capacidad de comprender que tiene el paciente que recibe la información (García, A., 2006).

2.3 FUNDAMENTACIÓN LEGAL

El presente trabajo de investigación se sustenta legalmente en la Constitución de la República del Ecuador, aprobada por la Asamblea Constituyente en el año 2008.

TITULO II DERECHOS

CAPITULO SEGUNDO DERECHOS DEL BUEN VIVIR

Sección séptima Salud

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y

salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.

CAPITULO TERCERO DERECHOS DE LAS PERSONAS Y GRUPOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Art. 32.- Las personas adultas mayores, niñas, niños y adolescentes, mujeres embarazadas, personas con discapacidad, personas privadas de libertad y quienes adolezcan de una enfermedades catastróficas o de alta complejidad, recibirán atención prioritaria y especializada en los ámbitos público y privado. La misma atención prioritaria recibirán las personas en situación de riesgo, las víctimas de violencia doméstica y sexual, maltrato infantil, desastres naturales o antropogénicos. El Estado prestará especial protección a las personas en condición de doble vulnerabilidad.

Sección séptima Personas con enfermedades catastróficas

Art. 50.- El Estado garantizará a toda persona que sufra de enfermedades catastróficas o de alta complejidad el derecho a la atención especializada y gratuita en todos los niveles, de manera oportuna y preferente.

TITULO VII RÉGIMEN DEL BUEN VIVIR

CAPITULO PRIMERO

Sección segunda Salud

Art. 358.- El sistema nacional de salud tendrá por finalidad el desarrollo, protección y recuperación de las capacidades y potencialidades para una vida saludable e integral, tanto individual como colectiva, y reconocerá la diversidad social y cultural. El sistema se guiará por los principios generales del sistema nacional de inclusión y equidad social, y por los de bioética, suficiencia e interculturalidad, con enfoque de género y generacional.

Art. 359.- El sistema nacional de salud comprenderá las instituciones, programas, políticas, recursos, acciones y actores en salud; abarcará todas las dimensiones del derecho a la salud; garantizará la promoción, prevención, recuperación y rehabilitación en todos los niveles; y propiciará la participación ciudadana y el control social.

Art. 360.- El sistema garantizará, a través de las instituciones que lo conforman, la promoción de la salud, prevención y atención integral, familiar y comunitaria, con base en la atención primaria de salud; articulará los diferentes niveles de atención; y promoverá la complementariedad con las medicinas ancestrales y alternativas. La red pública integral de salud será parte del sistema nacional de salud y estará conformada por el conjunto articulado de establecimientos estatales, de la seguridad social y con otros proveedores que pertenecen al Estado, con vínculos jurídicos, operativos y de complementariedad.

Art. 361.- El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.

Art. 362.- La atención de salud como servicio público se prestará a través de las entidades estatales, privadas, autónomas, comunitarias y aquellas que ejerzan las medicinas ancestrales alternativas y complementarias. Los servicios de salud serán seguros, de calidad y calidez, y garantizarán el consentimiento informado, el acceso a la información y la confidencialidad de la información de los pacientes. Los servicios públicos estatales de salud serán universales y gratuitos en todos los niveles de atención y comprenderán los procedimientos de diagnóstico, tratamiento, medicamentos y rehabilitación necesarios.

Art. 363.- El Estado será responsable de:

1. Formular políticas públicas que garanticen la promoción, prevención, curación, rehabilitación y atención integral en salud y fomentar prácticas saludables en los ámbitos familiar, laboral y comunitario.
2. Universalizar la atención en salud, mejorar permanentemente la calidad y ampliar la cobertura.
3. Fortalecer los servicios estatales de salud, incorporar el talento humano y proporcionar la infraestructura física y el equipamiento a las instituciones públicas de salud.
4. Garantizar las prácticas de salud ancestral y alternativa mediante el reconocimiento, respeto y promoción del uso de sus conocimientos, medicinas e instrumentos.
5. Brindar cuidado especializado a los grupos de atención prioritaria establecidos en la Constitución.
6. Asegurar acciones y servicios de salud sexual y de salud reproductiva, y garantizar la salud integral y la vida de las mujeres, en especial durante el embarazo, parto y postparto.
7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales.
8. Promover el desarrollo integral del personal de salud.

Art. 365.- Por ningún motivo los establecimientos públicos o privados ni los profesionales de la salud negarán la atención de emergencia. Dicha negativa se sancionará de acuerdo con la ley (Constitución de la República del Ecuador, 2008).

LEY ORGÁNICA DE SALUD

CAPITULO III

De las enfermedades no transmisibles

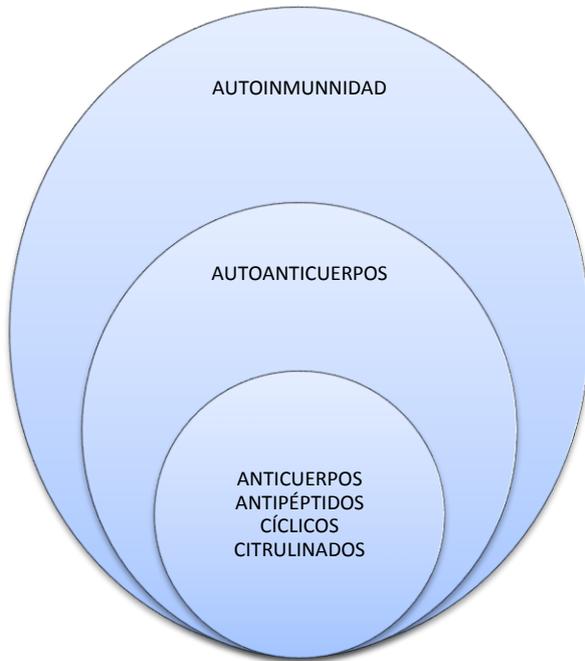
Art. 69.- La atención integral y el control de enfermedades no transmisibles, crónico – degenerativas, congénitas, hereditarias y de los problemas declarados prioritarios para la salud pública, se realizará mediante la acción coordinada de todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud y de la participación de la población en su conjunto.

Comprenderá la investigación de sus causas, magnitud e impacto sobre la salud, vigilancia epidemiológica, promoción de hábitos y estilos de vida saludable, prevención, recuperación, rehabilitación, reinserción social de las personas afectadas y cuidados paliativos.

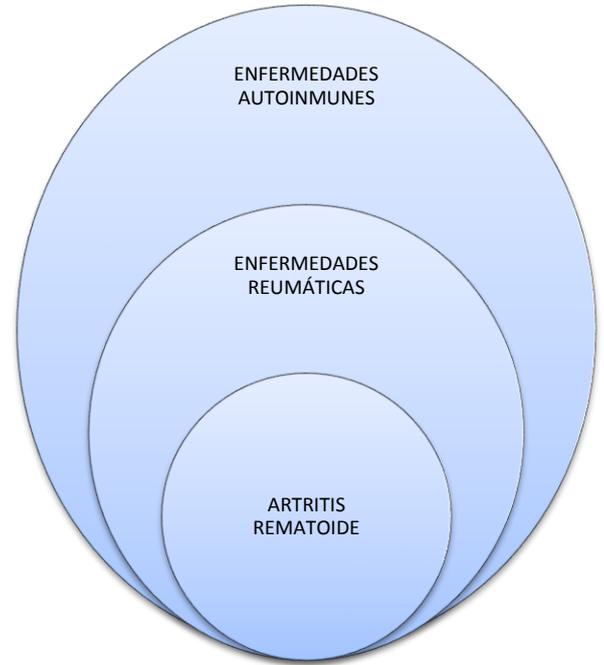
Los integrantes del Sistema Nacional de Salud garantizarán la disponibilidad y acceso a programas y medicamentos para estas enfermedades, con énfasis en medicamentos genéricos, priorizando a los grupos vulnerables (Ministerio de Salud Pública).

2.4 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

CATEGORÍAS FUNDAMENTALES



Variable Independiente



Variable Dependiente

2.4.1 AUTOINMUNIDAD

La autoinmunidad es un proceso mediante el cual el sistema inmunológico no puede distinguir a las células propias de las ajenas y, en vez de luchar contra agentes nocivos externos y ataca por error a las células propias.

La autoinmunidad se define también como una respuesta inmune, de tipo celular o humoral, que actúan contra antígenos propios que en condiciones fisiológicas van a cumplir funciones de regulación, limpieza y defensa. La de regulación por su alta producción de anticuerpos antidiotípicos que frenan la producción de anticuerpos siempre que estos cumplen con su función; de limpieza porque van a generar autoanticuerpos contra antígenos como respuesta de la muerte de la células a los cuales captura y lleva al hígado y al bazo para ser metabolizados; la función de defensa por una producción de anticuerpos contra células alteradas por transformación maligna o infecciones virales.

Esquema de la respuesta inmunitaria celular (a la derecha) y humoral (a la izquierda)

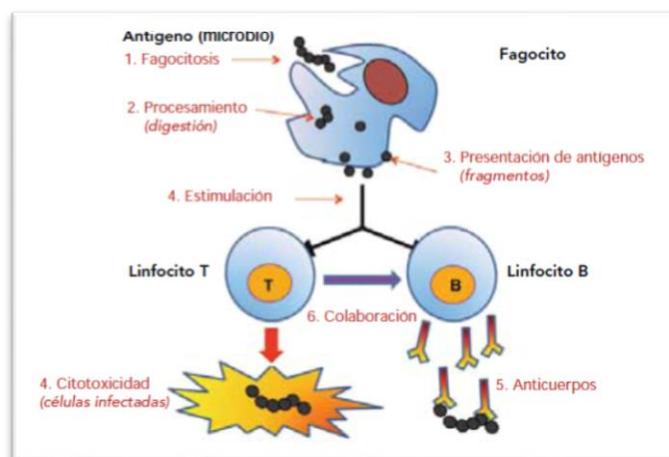


Gráfico 1. (Romero, M., 2010)

El sistema inmunológico es el que se encarga de defender a nuestro cuerpo de los organismos infecciosos externos u otras partículas extrañas (llamados antígenos); cuando logran entrar a nuestro organismo, el sistema inmunológico los destruye antes de que nos causen algún daño.

Una de las funciones del sistema inmunitario es proteger el cuerpo respondiendo ante los microorganismos invasores, como virus o bacterias, mediante la producción de anticuerpos o linfocitos sensibilizados. En ciertos casos, las células del sistema inmunitario atacan las mismas células que deberían proteger; es decir, las células del propio cuerpo. Esto puede conducir a una gran variedad de enfermedades llamadas autoinmunes, dependiendo de cuál sea el órgano o sistema atacado.

La autoinmunidad ocurre de manera natural en todas las personas hasta un cierto grado; y en la mayoría de nosotros no provoca enfermedades. Las enfermedades autoinmunes ocurren cuando se produce cierta alteración en el proceso de control y tolerancia inmunológica. Se piensa que la inflamación (la reacción inmunitaria normal) iniciada para destruir a estos agentes tóxicos o infecciosos, provoca de alguna manera una sensibilización hacia los tejidos propios implicados. (La sensibilización de los linfocitos es el proceso que los especializa en destruir determinados antígenos específicos).

Se conoce muchas patologías en las cuales se produce un ataque inmunológico a los componentes del mismo organismo sin causa aparente. Los mecanismos de daño tisular pueden ser: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), depósito de complejos inmunes con activación del complemento, bloqueo o estimulación de receptores mediados por anticuerpos y citotoxicidad por linfocitos T. en muchas situaciones, son varios los mecanismos que actúan simultáneamente.

Algunas patologías se caracterizan por exhibir un ataque específico contra un órgano, por ejemplo, la tiroides (tiroides de Hashimoto) y otros mucho más generalizados como el lupus eritematoso sistémico, cuyos mecanismos se basan en el reconocimiento de antígenos de amplia distribución y la formación de complejos inmunes que se depositan en la piel, riñón y articulaciones (Houssay, Cingaloni., & Colaboradores, 2006).

La Autoinmunidad patológica está definida por reacciones de base inmunológica, normalmente persistentes y de larga duración, en las que intervienen antígenos propios (autoantígenos). Su expresión clínica es el resultado de la alteración orgánica o funcional de las células, u órgano donde se produce u origina el antígeno que interviene en la reacción (enfermedades autoinmunes órgano-específicas). Cuando los complejos de autoantígeno-autoanticuerpos, circulan en la sangre y se depositan en diversos lugares del organismo, estos van a dar lugar a patologías a nivel de diversos órganos, y constituyen el origen de las reconocidas enfermedades autoinmunes sistémicas o no órgano específicas. La idea de autoinmunidad patológica lleva implícita, la de autoinmunidad fisiológica o natural. En efecto todos los individuos, tenemos linfocitos T y linfocitos B con potencialidad autorreactiva (Rodríguez, J. L., 2014).

2.4.2 AUTOANTICUERPOS

Un autoanticuerpo es un anticuerpo desarrollado por el sistema inmunitario que actúa directamente en contra de uno o más antígenos del propio individuo. Como su nombre lo indica “auto” que significa “propio”, y “anti” que quiere decir “contra” y “cuerpo”.

Muchas enfermedades autoinmunes tienen su origen o causa del desarrollo en la sobreproducción de este tipo de anticuerpos, casos típicos en los que se desarrollan son el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide; muchas veces son hallazgos serológicos en pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas. De los anticuerpos identificados hasta ahora, solo algunos tienen importancia en el diagnóstico de las enfermedades reumáticas y pueden considerarse como marcadores serológicos. Otros son característicos de una enfermedad determinada pero no son específicos.

Se conoce específicamente que los anticuerpos son habitualmente producidos por el sistema inmunitario, en otros términos semejantes por las células plasmáticas, en respuesta a antígenos (proteínas y sustancias extrañas para el organismo), los

mismos que generalmente corresponden a organismos infecciosos. Normalmente, este sistema es capaz de reconocer e ignorar aquellos antígenos de las propias células del cuerpo, además de otras sustancias inofensivas, como aquellas provenientes de los alimentos de consumo diario por ejemplo, y de este modo no reaccionan en contra de ellas. Sin embargo, hay ocasiones en que el sistema inmunitario termina reaccionando contra uno o más antígenos propios, generando una superproducción de estos autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos terminan por atacar las propias células, tejidos y órganos del cuerpo, causando inflamación y daño; es decir originando una patología.

2.4.2.1 CAUSA Y ORIGEN GENÉTICO

Las múltiples causas que llevan a la producción de autoanticuerpos son variadas y aún no son muy bien comprendidas. Al parecer la producción de algunos autoanticuerpos es debida a una cierta predisposición genética combinada con algún tipo de origen o proceso ambiental, tal como por ejemplo una enfermedad viral, o la exposición prolongada a ciertos tipos de químicos tóxicos. De todas formas no existe una vinculación directa entre el componente genético y el desarrollo de la enfermedad. Ciertas personas pueden ser susceptibles a padecer condiciones autoinmunes, y dentro de sus miembros los desórdenes autoinmunes pueden ser totalmente diferentes, e incluso puede haber miembros que no desarrollen ningún tipo de trastorno. En cuanto a la predisposición por sexo, persisten varias teorías diferentes, ya que las mujeres son mucho más susceptibles que los hombres a las enfermedades autoinmunes, acentuándose esta susceptibilidad hacia los últimos años de vida. Una de las más afirmativas condiciones se sostiene que puede existir un cierto componente hormonal en el desarrollo de este tipo de enfermedades, ya que los desórdenes autoinmunes son mucho más prevalentes entre las mujeres en edad fértil. Otra de las teorías indican que puede existir una cierta asociación entre genes expresados en el cromosoma X y la predisposición a padecer este tipo de enfermedades, esta proposición explicaría porque las mujeres, que tienen dos copias del cromosoma X sufren

mayor predisposición que los hombres que solo poseen una. Finalmente otra línea sostiene que las enfermedades autoinmunes están asociadas a una población particular de linfocitos B, llamados ABCs (por Age Associated B Cells: Linfocitos B asociados a la edad).

2.4.2.2 TIPOS DE AUTOANTICUERPOS

FACTOR REUMATOIDE (FR)

Los Factores Reumatoides son autoanticuerpos que están dirigidos contra el fragmento o porción constante Fc de las inmunoglobulinas G. Estos autoanticuerpos pueden ser de clase IgG, IgM, IgA o IgE. La técnica más común y más usada en la clínica para su determinación del factor reumatoide es útil la Aglutinación del Látex, la misma que se recubre con partículas de látex con anticuerpos IgG humanos y posteriormente se agrega la muestra del paciente en estudio. Durante el proceso si este suero contiene anticuerpos que reconocen los fragmentos Fc constante de la cadena, se podrá identificar aglutinación de las partículas de látex, lo que es muy claro y visible a ojo directo o puede también ser cuantificado por turbidimetría.

La técnica de látex detecta básicamente el factor reumatoide de clase IgM, ya que es una inmunoglobulina pentavalente y eficiente como aglutinante. Se emite en títulos o en UI/ml. Son significativos títulos mayores de 1:80 o mayores de 50 UI/ml. Otras técnicas que pueden ser utilizadas para la búsqueda del factor reumatoide son la nefelometría y los Enzimoimmunoensayos (ELISA), cada una de las mencionadas técnicas varían en la forma de expresión de resultados, por lo que el profesional debe informarse de la técnica utilizada y a que se considera como positivo.

El factor reumatoide se asocia primordialmente a una artritis reumatoide (AR) y a Síndrome de Sjögren (SS). Indicándose que en un 75%-90% de las artritis reumatoides tienen un factor reumatoide positivo para IgM con títulos

significativos > 1:80 (AR seropositivas). Los pacientes con artritis reumatoide y títulos elevados del factor reumatoide, tienden a tener una enfermedad agresiva y con mayor compromiso extraarticular. Se indica que el factor reumatoide no es específico de AR. Pueden hallarse en otras condiciones como: tuberculosis, endocarditis bacteriana, sarcoidosis, lepra, fibrosis pulmonar, enfermedades hepáticas y sífilis (Abumohor, P., 2005).

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (AFL)

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de anticuerpos, principalmente IgG, que reconocen fosfolípidos y/o proteínas. No todos los anticuerpos antifosfolípidos se asocian a un Síndrome anticuerpos antifosfolípidos; aquellos que reconocen proteínas plasmáticas que se unen a fosfolípidos aniónicos o al complejo fosfolípido/proteína son los que han mostrado correlación con trombosis recurrentes y morbilidad durante los embarazos tanto tempranos como tardíos (muerte fetal).

Los anticuerpos antifosfolípidos de mayor uso en la clínica a la fecha y que sirven como screening de esta entidad son los anticuerpos anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico. Para identificar serológicamente cierta alteración en base a anticuerpos antifosfolípidos, se deben solicitar ambos anticuerpos los anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, ya que no siempre se dan juntos. Numerosas condiciones de enfermedad, inflamación y/o infección pueden dar anticuerpos antifosfolípidos en forma transitoria (Contreras, M., 2009).

ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS (ACL)

Los anticuerpos anticardiolipina son anticuerpos de tipo antifosfolípido que reconocen específicamente los fosfolípidos que forman las membranas celulares. Pueden clasificarse como IgM/IgG/IgA dependiendo del isotipo involucrado o como dependientes e independientes de la β 2 glucoproteína I (GP1) dependiendo de si pueden ligarse a las cardiolipinas en presencia o en ausencia de β 2GP1. Para su detección se emplea la técnica ELISA de acuerdo con el estándar propuesto por Harris. Los anticuerpos anticardiolipina junto con el anticoagulante lúpico, son los

marcadores más utilizados para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido, además se encuentran en muchos otros entornos clínicos. Debemos recomendar a los pacientes que aún no han desarrollado trombosis evitar o controlar estrictamente otros factores de riesgo trombótico (Sánchez G. M., 2015).

ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES (AMA)

Se trata de un grupo de anticuerpos dirigidos contra proteínas presentes en la membrana interna y externa de las mitocondrias. Siendo uno de los criterios para el diagnóstico para cirrosis biliar primaria.

ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA)

Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos fueron detectados por primera vez en 1982, asociados a glomerulonefritis y enfermedades sistémicas. Los ANCA son anticuerpos dirigidos en contra de los gránulos primarios y secundarios del citoplasma de los neutrófilos y de los lisosomas de los monocitos. Suelen demostrarse mediante Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) sobre neutrófilos fijados con etanol, pero también pueden detectarse los antígenos específicos asociados a los distintos patrones (con inmunoensayos como el ELISA), aumentando así la especificidad de los resultados (Aguilera, Raquel., 2015).

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA)

Una de las manifestaciones cardinales de las enfermedades sistémicas autoinmunes es la respuesta humoral que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra las proteínas celulares y los ácidos nucleicos.

Los anticuerpos antinucleares tienen como blanco toda una serie de macromoléculas, incluyendo DNA, RNA y proteínas, así como complejos de proteínas y ácidos nucleicos; estas proteínas se encuentran principalmente en el núcleo celular, aunque el término ANA se aplica a menudo a anticuerpos que se unen a ácidos nucleicos o a complejos proteína-ácido nucleico en el citoplasma. La historia de las pruebas inmunológicas en enfermedades de tejido conectivo y de los ANA comenzó con el descubrimiento del fenómeno de las células LE por

Hargraves en 1948. Esta prueba fue rápidamente desplazada por la identificación de los ANA, en cortes de tejidos mediante Inmunofluorescencia indirecta. Los ANA se pueden observar prácticamente en todas las enfermedades del tejido conectivo (ETC), es decir, tienen alta sensibilidad para este grupo de enfermedades reumatológicas, pero a su vez carecen de especificidad (Chalem, 1995).

ANTICUERPOS ANTI-DNA

Los anticuerpos anti-DNA pueden estar dirigidos contra el DNA de una hebra (desnaturalizado) o el de doble hebra o “nativo”. Los anticuerpos DNA nativos son bastante específicos para LES (95%), por lo tanto, son útiles en el diagnóstico de esta alteración patológica, los mismos que pueden oscilar con la actividad de la enfermedad. Se asocian también a compromiso renal lúpico. Los anticuerpos DNA nativos se pueden detectar por IFI usando como sustrato la *Crithidia luciliae* (parásito hemoflagelado). Además se pueden detectar por técnica de Farr (basado en la precipitación de complejos inmunes que contienen DNA) y por Elisa (Abumohor, P., 2005).

2.4.3 ANTICUERPOS ANTI PÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS (Anti-CCP)

Los anticuerpos anti-CCP son de más reciente uso en clínica. Están presentes en artritis erosiva en forma muy precoz. Son útiles e imprescindibles en el diagnóstico temprano de la Artritis Reumatoide, que cursa con FR negativo; es importante recalcar que no siempre se encontrarán las interpretaciones de las dos pruebas como positivas (Abumohor, P., 2005).

Los péptidos citrulinados son proteínas que están constituidas por residuos de citrulina, la misma que es un constituyente esencial de los determinantes antigénicos reconocidos por anticuerpos específicos en la artritis reumatoide. La citrulina es un aminoácido postraducciona, que es sintetizado a partir de la modificación de otros aminoácidos como la arginina mediante la intervención de la enzima peptidil arginina deaminasa (PAD), característica propia que da origen a

cambios en sus propiedades antigénicas. Muchas son las investigaciones que ponen en manifiesto que los anticuerpos anti-CCP puede interferir en la fisiopatología de la artritis reumatoide, e inclusive se ha reportado la presencia precoz de anticuerpos anti-CCP mucho antes del inicio sintomático de la enfermedad.

Las proteínas citrulinadas se comportan como neoantígenos y son mostradas por las células presentadoras de antígeno unidas a moléculas del HLA-DR (antígenos de histocompatibilidad). Medio que produce una estimulación de las células T, que a su vez, estimulan la presencia de las células B para producir autoanticuerpos anti-CCP. Los anticuerpos se unen a las proteínas citrulinadas lo que produce una estimulación del sistema mononuclear fagocítico; las diversas alteraciones en este proceso pueden llevar a generar una respuesta anómala perpetuando la inflamación, lo que conduce al desarrollo de una artritis reumatoide (Baquero, 2010).

2.4.3.1 ORIGEN DE LOS ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS

La historia en la que se desarrollan los Anti-CCP se enlaza a partir de 1964, cuando Nienhuis y Mandena describieron un patrón de inmunofluorescencia perinuclear característico sobre las células de la mucosa bucal de pacientes con artritis reumatoide, observaron una proteína la cuál era desconocida y la denominaron como “Factor Perinuclear”, y a muchos de los anticuerpos capaces de detectarla, como los anticuerpos anti-factor perinuclear (APF).

Inmediatamente, en 1976 Young continuó con una ardua y centrada investigación, describiendo la presencia de un nuevo patrón de fluorescencia, esta vez hace relación a los filamentos epiteliales, al analizar el suero de un grupo de pacientes con artritis reumatoide con el tejido esofágico de rata, como resultado de aquello describieron los llamados anticuerpos antiqueratina (AKA). Ambos autoanticuerpos demostraron ser muy específicos para la identificación de artritis reumatoide; sin embargo, se presentaba con una baja sensibilidad (cercana al

50%) y la falta de estandarización de ambas técnicas contribuyó para que la determinación de estos autoanticuerpos no se transmitiera.

Posteriormente, en 1995, Sebbag demostró que tanto los anticuerpos anti-factor perinuclear como los anticuerpos antiqueratina compartían el mismo determinante antigénico que correspondería a una proteína de agregación filamentaria denominada Filagrina la misma que está presente en los tejidos epidérmicos, mencionando entonces con el nombre de anticuerpos anti-filagrina (AFA).

La Filagrina se constituye como una proteína de agregación de filamentos que interviene en la hidratación celular y forma parte del epitelio al relacionarse con filamentos de queratina. Es producida durante los últimos estadios de la diferenciación de las células epiteliales y sintetizada como una proteína precursora fosforilada llamada profilagrina, que contiene de 10 a 12 secuencias de filagrina homólogas, pero estas no son idénticas, las mismas que van a ser liberadas por proteólisis durante la diferenciación celular.

Sin embargo, el determinante antigénico mayor de los anticuerpos anti-filagrina no estaba claramente definido hasta que, en el año de 1998, Schellekens comprobó que los anticuerpos anti-filagrina no se dirigían contra toda la molécula completa de filagrina, sino contra ciertos fragmentos específicos caracterizados por la presencia de residuos de citrulina en parte de su estructura.

La citrulina es una forma modificada de la arginina y pertenece a un aminoácido universal, pero no es tradicional, ya que no se incorpora a la cadena polipeptídica durante el proceso de síntesis, sino que se genera a partir de una modificación postraducciona de la arginina por acción de la enzima peptidilarginina deaminasa (PAD), que convierte la peptidilarginina en peptidilcitrulina. Por ende, el blanco antigénico de todos los autoanticuerpos anteriormente ya descritos eran estos residuos peptídicos citrulinados, denominándose entonces al conjunto de autoanticuerpos (AKA, APF y AFA) como Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado (Anti-CCP), que corresponden actualmente a los autoanticuerpos más

específicamente relacionados con el estudio de artritis reumatoide, de forma que su estudio se realiza en un título significativo (sobre 200 UI medidos por ELISA) tendría una sensibilidad aproximada del 70% con una especificidad cercana al 98% para el diagnóstico de artritis reumatoide.

Posteriormente el mismo autor demostró que la citrulinización de los péptidos que estaban involucrados era estrictamente necesarios para que las moléculas de filagrina fuesen reconocidas por los Anti-CCP, de tal manera que al ser expuestos a múltiples moléculas no citrulinadas, como la profilagrina, los Anti-CCP no exhibían reactividad, pero sí con la filagrina madura, ya que en este proceso los polipéptidos que forman la profilagrina son desfosforilados y alrededor del 20% de las argininas son citrulinadas por la enzima PAD.

Finalmente, Schellekens estudió mediante técnicas de ELISA todos y cada uno de los fragmentos citrulinados de la filagrina mediante el uso de motivos comunes o públicos de la molécula, obteniendo en sus ensayos una sensibilidad del 76% con una especificidad del 96% para artritis reumatoide; éstos son los llamados Anti-CCP de primera generación (Anti-CCP1). Posteriormente, mediante la técnica del ciclado, generó librerías de péptidos cíclicos, con lo que mejoró la especificidad de la técnica, llegando a alcanzar un 98%, siendo estos anticuerpos de segunda generación (Anti-CCP2) más cuales son más utilizados en la actualidad (Jadue, Nicole., 2007).

2.4.3.2 RELACIÓN CON LA PATOGENIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La citrulina es un aminoácido ubicuo no tradicional que generalmente no se incorpora a las proteínas durante la traducción. La citrulinación constituye un cambio postraduccional producido por la peptidilarginina deaminasa sobre residuos de arginina. Los anticuerpos antiproteínas citrulinadas fueron desde un inicio descritos como anti-factor perinuclear y posteriormente como anticuerpos antiqueratina (AKA) y anti-filagrina (AFA), hasta la identificación del antígeno común, la citrulina. Las proteínas que se han reconocido como blancos

citruilnados para los anticuerpos son numerosas, entre las cuales la principal es la filagrina, incluyéndose también la vimentina y fibrina. La citruilnación no se constituye como un evento específico de la membrana sinovial, sino que se puede asociarse en diversos tejidos en relación a una inflamación, como en músculos de pacientes con polimiositis, tejido colónico en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales y de amígdalas en pacientes con tonsilitis crónica. Por ende, es específica la respuesta humoral a la citruilnación, con producción de autoanticuerpos sólo en artritis reumatoide, estos anticuerpos serían generados localmente por células plasmáticas contra proteínas citruilnadas de la sinovial inflamada.

Aquellos anticuerpos se pueden hallar tanto en líquido sinovial como en la sangre; los valores obtenidos en ambos fluidos se correlacionarían. Se le ha designado a la citruilnación una función patogénica, vinculándola al epítoto compartido del HLA. En la presentación antigénica a las células T la presencia de alelos HLA-DRB1 confiere especial susceptibilidad para el desarrollo de la artritis reumatoide. Si bien se comprende que se ha identificado un antígeno gatillante de la respuesta inmune correspondiente, los diversos aminoácidos que conforman el epítoto compartido dando origen a un bolsillo, P4, en el cual el encaje de la citrulina sería específico y preservado por la neutralidad de la molécula, en comparación con la carga positiva de la arginina.

Se ha analizado de igual que existe una mayor susceptibilidad para el análisis de anticuerpos anti-CCP en varios individuos portadores de alelos del epítoto compartido HLA-DRB1 gatillado por el estímulo ambiental del tabaquismo. Esta asociación tabaco-desarrollo de anti-CCP no fue evidente en pacientes no portadores de epítoto compartido. Múltiples observaciones sugieren caminos patogénicos distintos en la artritis reumatoide con y sin anti-CCP.

Para la identificación y el uso clínico de los anticuerpos anti-CCP se desarrolló un péptido sintético de forma cíclica que contienen múltiples residuos de citrulina que son expuestos de tal manera que facilita su detección por los anticuerpos (Verónica Mezzano y Sergio Lacobelli, 2007).

2.4.3.3 CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO

La técnica usada para la investigación de anti-CCP es el ELISA, aquellos kits de uso comercial están ampliamente disponibles. Desde su descubrimiento, la validez y calidad de estos kits ha ido cada vez mejorando en cuanto a sensibilidad y especificidad, por lo que en su identificación aparecen descritos como de primera, segunda o tercera generación (CCP1, CCP2 y CCP3, respectivamente). Desde su clara identificación, a partir del 2002 se usan los de segunda generación básicamente. Los resultados se expresan en unidades/mililitro (U/ml), y los valores de corte dependen del kit usado. En aquellos de mayor uso en nuestro país, se considera positivo sobre 20 U/ml y definitivamente positivo sobre 50 U/ml, por lo que el rango entre 25 y 50 U/ml debe ser analizado por el médico especialista en el contexto clínico del paciente. Si bien es cierto la detección automatizada hace fácil y confiable su detección, sin embargo, éste sigue siendo un examen con un elevado valor (Verónica Mezzano y Sergio Lacobelli, 2007).

2.4.3.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Para la observación de las ventajas del uso de anti-CCP se aislará el análisis según las múltiples características que han sido descritas desde su aparición. La mayor parte de éstas se han realizado estudios comparativos con el Factor Reumatoide, o FR, el cual ha sido comúnmente el único marcador de artritis reumatoide de uso rutinario en clínica y que está presente tanto como uno de los Criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1987 para la artritis reumatoide como marcador pronóstico.

SENSIBILIDAD.- Tiene sensibilidades descritas de entre 70% a 80%. Esta sensibilidad no sobrepasa la del tradicional factor reumatoide. Aun así, el hecho de buscar anti-CCP en pacientes con FR negativos se justifica ante la sospecha diagnóstica, ya que hasta un 40% de los pacientes con AR con FR negativos son positivos para anti-CCP.

ESPECIFICIDAD.- Los anti-CCP tienen una alta especificidad para artritis reumatoide. En comparación, los valores de especificidad del factor reumatoide,

sin establecer diferencia por isotipos, si bien es cierto varían según el estudio, son considerablemente más bajos y no prestan mayor utilidad diagnóstica en el área clínica.

Se ha demostrado la especificidad del anti-CCP para artritis reumatoide relacionando su valor con los valores obtenidos tanto en pacientes con otras enfermedades autoinmunes que cursan con artritis, como es el caso de las enfermedades no autoinmunes que se caracterizan por la presencia de títulos elevados del factor reumatoide. Por esta razón existen algunos de los casos en que la determinación de anti-CCP presta una gran utilidad (Verónica Mezzano y Sergio Lacobelli, 2007).

2.4.3.5 LOS ANTI-CCP COMO APOYO A LA PRÁCTICA MÉDICA

De la misma forma que en la mayoría de los autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes, los anticuerpos anti-CCP aparecen y son detectados en el suero años anteriores del inicio de las manifestaciones y diagnóstico de artritis reumatoide. Posteriormente a múltiples análisis se demuestra que la detección de dichos anticuerpos antes de los 18 años para un diagnóstico de la enfermedad, y en promedio, aproximadamente preceden el desarrollo de enfermedad clínica por cinco años.

En pacientes con artritis de aparición reciente, con cuadros que no permiten un diagnóstico preciso (“artritis indiferenciadas precoces”), un 75% de los positivos (anti-CCP) evoluciona a una artritis reumatoide a un año plazo.

Los anticuerpos anti-CCP permiten la realización de un diagnóstico diferencial con enfermedades como la polimialgia reumática y la artritis reumatoide de una población en ancianos. Son múltiples y diferentes los estudios que se han analizado sobre los porcentajes de anti-CCP positivos en otras patologías distintas a la artritis reumatoide es bajo. Sólo en una enfermedad que es totalmente desigual de la artritis reumatoide se han encontrado títulos elevados de anticuerpos anti-CCP; como es evidenciable en el reumatismo palindrómico.

Además, son muchas las investigaciones en las que se ha reportado como un buen indicador pronóstico en la artritis reumatoide ya diagnosticada, pues los pacientes con menor título de anti-CCP los mismos que expresan mejor evolución clínica y radiológica. Según los criterios del Colegio Americano de Reumatología datan de 1987, que estos se comportan mejor para definir cronicidad de la enfermedad que para diferenciar a los pacientes que tendrán un curso destructivo e incapacitante de los que no lo tendrán, los que se basan en criterios radiológicos y clínicos; teniendo muy en claro que la única prueba dentro de estos criterios es el factor reumatoide.

Visser y colaboradores han publicado diversos criterios para estimar la probabilidad de que los pacientes con artritis de reciente comienzo desarrollen una enfermedad autolimitada, persistente no erosiva, o persistente destructiva. Como parte de los criterios de laboratorio se conserva la importancia del factor reumatoide, pero añaden también como un marcador independiente la presencia de anti-CCP. El valor de estos anticuerpos en el diagnóstico precoz de la artritis reumatoide ha sido descrito en distintas publicaciones (Baquero, 2010).

2.4.3.6 ANTI-CCP COMO FACTOR PREDICTOR DE ENFERMEDAD SEVERA

Son múltiples las observaciones que indican la presencia de anticuerpos anti-CCP en la artritis reumatoide, se asocian de tal manera al desarrollo de una enfermedad más erosiva. La probabilidad que la puntuación de Sharp (método para evaluar la afección articular en pacientes con artritis reumatoide) aumente posteriormente a los seis meses, tiende a ser significativamente más alta en los pacientes con anti-CCP positivos que en los pacientes con factor reumatoide IgM positivos, por lo tanto, los anticuerpos anti-CCP se muestran como un factor predictor independiente de daño radiológico y progresión de la enfermedad. Sin embargo, son varios los autores que demostraron que la combinación del factor reumatoide IgM y los anticuerpos anti-CCP tienen la capacidad de predecir la actividad erosiva y la progresión de la enfermedad (Carballo, 2006).

2.4.3.7 ANTI-CCP Y SU RELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

Los anti-CCP son muy objetivos porque ayudan a diferenciar los pacientes con artritis reumatoide de los que presentan otra enfermedad, algo que el factor reumatoide no hace al encontrarse en un gran porcentaje de pacientes con otras enfermedades.

Son varias las veces que se ha mencionado, pese a la alta especificidad exhibida por los anti-CCP para artritis reumatoide, su detección en otras patologías reumatológicas y no reumatológicas distintas de la artritis reumatoide ha hecho sospechar que la identificación de anti-CCP en muchos otros casos no necesariamente sería dependiente de citrulina y que, por lo tanto, su pesquisa representaría sólo una reactividad inespecífica de diferentes anticuerpos presentes en estas otras enfermedades con los péptidos incluidos en los kits comerciales.

Son múltiples los ejemplos que se podrían citar, en pacientes con hepatitis autoinmune tipo 1 (HAI-1) se ha detectado hasta un 19% de anti-CCP (+) en ausencia de patología articular e incluso se encuentran títulos tan elevados como en el caso de pacientes con artritis reumatoide, pero donde más del 50% de estos anticuerpos son independientes de citrulina, ya que reaccionan indistintamente con motivos peptídicos los que contienen citrulina o arginina. De otra manera, los pacientes con otras enfermedades reumatológicas, como la Artritis Psoriática (PsA), Síndrome de Sjögreny, Reumatismo Palindrómico muestran una reactividad sérica dependiente de citrulina de un 87% al 93% de las muestras que resultan reactivas.

Los anti-CCP detectados en HAI-1 serían parte del gran pool de autoanticuerpos policlonales presentes en el suero de estos pacientes y las reactividades obtenidas serían en relación a diferentes epítopes de los péptidos usados en los kits comerciales y no necesariamente dependientes de citrulina, por lo que no deberían ser considerados como verdaderos anti-CCP y estos carecen del valor diagnóstico y pronóstico. Para disminuir estos “falsos positivos”, la confección de anti-CCP2 utiliza ciclado de péptidos obtenidos a partir de librerías peptídicas sintéticas que

han sido optimizadas para evitar reacciones que no sean específicamente dirigidas contra el motivo citrulinado. Posteriormente, para asegurar la reactividad antígeno-específica (dependientes de citrulina) los kits comerciales son testeados con el suero de pacientes con artritis reumatoide y con péptidos sintéticos donde la citrulina ha sido remplazada por la arginina como control negativo.

Los anti-CCP también se han usado como una forma de demostrar el valor pronóstico de un factor reumatoide positivo pesquisado en portadores de enfermedades infecciosas crónicas que pueden cursar durante su evolución con múltiples manifestaciones articulares (artralgias, artritis, xerostomía, xeroftalmía), como una forma de definir si estas alteraciones son verdaderamente atribuibles a su enfermedad de base o si se está en presencia del inicio de una artritis reumatoide y existe concomitancia de dos enfermedades (infecciosa y articular).

Se analizan resultados discordantes de estudios realizados que compara la prevalencia del FR y anti-CCP en portadores de tuberculosis pulmonar con reciente diagnóstico y previo al inicio del tratamiento, con respecto a población sana epidemiológicamente comparable. Los resultados emitidos en las dos poblaciones, los títulos de FR y anti-CCP (+) eran significativamente superiores a los encontrados en población sana, de forma que el FR fue positivo en un 62% de los pacientes con Tuberculosis (TBC) versus un 2,6% en población sana, mientras que los anti-CCP fueron positivos en un 32% de los enfermos con TBC comparado con un 2,6% de la población control, similar al factor reumatoide. Además, en el análisis se hace referencia la presencia de anti-CCP correlacionando únicamente con la historia de tos y fiebre prolongada, pero nunca con la presencia de síntomas reumatológicos. De esta forma, se consideran estos resultados como una evidencia para discutir la especificidad de los anti-CCP en las diversas infecciones crónicas que se exponen con manifestaciones articulares, similar a lo que acontece para el factor reumatoide.

Por otra parte, los estudios realizados en cuanto a otras enfermedades infecciosas crónicas como la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), las que han

apoyado el uso de los anti-CCP en el diagnóstico diferencial de la etiología de las manifestaciones articulares. Teniendo como objetivo evaluar la prevalencia de anti-CCP en una población infectada por el VHC, para ello fueron separados en dos grupos: aquellos infectados que presentaban síntomas articulares y otro grupo que carecía de ellas, para luego compararlos con una población afectada por artritis reumatoide establecida. Teniendo como resultado, los pacientes con VHC y artralgias demostraron mayor porcentaje de positividad del FR (54%) con respecto a los infectados sin artralgias (27%), pero siempre es observable los valores menores a los pacientes con artritis reumatoide (87%). En relación a los anti-CCP, sólo un 5% de los pacientes con VHC y artralgias resultó tener anti-CCP (+) por consiguiente al 0% de positividad obtenido en el grupo de VHC sin artralgias en comparación con el 78% de los pacientes del grupo con artritis reumatoide. En esta ocasión, los anti-CCP sí podrían ser considerados como un marcador serológico orientador en el diagnóstico diferencial para patología articular en pacientes con infección por VHC, por lo que podrían ser empleados para discriminar la etiología de una artritis al menos en este grupo de pacientes (Jadue, N., 2007).

Son numerosos los estudios realizados por Mediwake, que buscaba diferenciar pacientes con Lupus eritematoso (LES) con poliartritis erosiva que tienen un elevado valor del factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide, aquellos que presentan poliartritis erosiva, se halló que solo en 20% de los pacientes con LES y poliartritis erosiva tenían positivo los anti-CCP, en cambio que tan solo el 0.5% de los pacientes con LES sin poliartritis erosiva lo tenían (Zuniga, Andrés. E., 2008).

ANTI-CCP EN PsA

La Artritis Psoriática es una enfermedad de tipo articular inflamatoria y crónica a la vez en la cual existe una artritis axial o periférica que está relacionada con la presencia de psoriasis y que ha sido considerada como una forma de espondilo artropatía. Se considera que entre un 8% al 15% de los pacientes con psoriasis desarrollarían este cuadro articular, el que también puede encontrarse en pacientes

sin evidencia de psoriasis cutánea con un porcentaje no bien definido y que es particularmente común en la población infantil, por aquella razón los antecedentes de psoriasis familiar adquiere vital importancia. En efecto, se sabe que en un 65% de los casos la enfermedad o alteración cutánea se antepone al compromiso articular, en un 15% las dos afecciones se manifiestan de manera conjunta y en el 15% a 20% restante la enfermedad articular precede en años al inicio del cuadro cutáneo.

Clínicamente se caracteriza por ser una afección muy heterogénea que posee un amplio espectro de manifestaciones y variadas formas de presentación que varían no sólo entre pacientes, sino también en un mismo afectado durante el curso de la enfermedad. Es tan diverso el tipo de compromiso articular que el diagnóstico diferencial con otras enfermedades articulares como la AR, principalmente en sus estadios iniciales, puede ser muy difícil. Se conoce al menos cinco clases de presentaciones clínicas: la presentación mono u oligoarticular asimétrica siendo la más frecuente, la forma clásica con compromiso aislado de interfalángicas distales (con o sin dactilitis y/o entesitis), la espondilitis anquilosante con compromiso axial clásico, la artritis mutilante y una forma poliarticular simétrica que tiende a ser erosiva y que en algunas veces puede ser muy dificultosa de diferenciar de una artritis reumatoide.

Inicialmente, según los criterios de Molly Wright se apartaba a los pacientes con un factor reumatoide positivo siendo portadores de PsA, pero en las últimas décadas se analiza que la presencia del FR no es considerado como un criterio único de exclusión, principalmente cuando la clínica y los hallazgos radiológicos son altamente sugerentes y aún más cuando se ha logrado demostrar que el factor reumatoide puede indicarse ser positivo en una extensa gama de condiciones, incluso en pacientes con psoriasis cutánea pero sin un diagnóstico de artritis.

En los estudios realizados en los últimos años, varios grupos de expertos y especialistas han reportado la presencia de anti-CCP (+) en portadores de PsA con una evidenciable prevalencia que varía según el análisis entre el 5,6% al 15,7%, lo

cual es estadísticamente significativo en comparación con la prevalencia demostrada para los anti-CCP en población sana. Esto dificulta aún más la interpretación de estos anti-CCP (+) en pacientes con PsA debido a que en la mayoría de los casos los afectados exponen una enfermedad de tiempo progresivo, con poliartritis simétrica, mayor número de articulaciones comprometidas y un curso clínico tórpido con un avance de la enfermedad erosiva, haciendo necesaria su comparación con los pacientes con una artritis reumatoide clásica que se presenta con anti-CCP (+), sin embargo, cuando el análisis detallado de cada uno de los casos permitía concluir que la mayoría de los afectados cumplían con cuatro o más de los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para el diagnóstico de artritis reumatoide; pero, al mismo tiempo, manifestaban características clínicas y radiológicas clásicas de la PsA, haciendo que la presencia de ambas enfermedades (AR y PsA) fuera una opción admisible pero estadísticamente muy difícil de ocurrir y demostrar.

En otro análisis se comparó la prevalencia de anti-CCP en pacientes con psoriasis que presentaban o carecían de compromiso articular, así como también en personas con artritis reumatoide temprana y población sana como grupos control. Obteniendo como resultados a un 74% de los pacientes con artritis reumatoide temprana fueron positivos para anti-CCP, un 7% de los pacientes con PsA también expresaron anti-CCP (+), sólo un 0,7% de los pacientes con psoriasis sin compromiso articular resultó ser anti-CCP (+) y al final un 2% de la población sana resultó ser anti-CCP (+). De tal manera, el estudio resultó ser estadísticamente significativa ante las dos alteraciones; sin embargo, la prevalencia en el grupo de PsA fue expresión menor con respecto al grupo de artritis reumatoide temprana, por lo ello los anti-CCP mantendrían su capacidad para orientar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades (Jadue, N., 2007).

2.4.3.8 TÉCNICA DE DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-CCP

Para la identificación de estos anticuerpos se suele usar una técnica semicuantitativa que selecciona anticuerpos IgG contra la CCP es el ELISA,

aquellos kits de uso comercial están ampliamente disponibles. Desde su descubrimiento, la validez y calidad de estos kits ha ido mejorando en cuanto a sensibilidad y especificidad, por lo que en la literatura aparecen descritos como de primera, segunda o tercera generación (PCC 1, PCC 2 y PCC 3, respectivamente). A partir del 2002 se usan los de segunda generación, la detección automatizada es muy fácil y confiable, éste sigue siendo un examen relativamente costoso, pero el mismo justifica cada uno de los beneficios del paciente.

El examen está disponible en algunos laboratorios privados del país. En este sector existe mucha variación en los precios de aquel examen debido a que son pocos los laboratorios que cuentan con esta prueba, por lo tanto, los que no la disponen, refieren sus muestras. La alta especificidad de los anticuerpos anti-CCP los hacen un mejor marcador para el diagnóstico temprano de Artritis Reumatoide frente al Factor Reumatoide. Esto proceso disminuye costos de tratamiento y rehabilitación de pacientes.

TÉCNICAS DE LABORATORIO - DETECCIÓN DE AUTOANTICUERPOS

De manera introductoria es importante conocer las técnicas de laboratorio más comúnmente usadas:

1. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)
2. ELISA
3. Aglutinación por látex
4. Nefelometría

A continuación se detallan algunas características de las técnicas.

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

La Inmunofluorescencia Indirecta es un examen muy sencillo y de alta sensibilidad para la detección principalmente de anticuerpos antinucleares (actualmente el “gold standard” para su búsqueda). Es usado también para la identificación de anticuerpos anti-DNA, ANCA y otros. Su metodología consiste

en incubar el suero del paciente en distintas diluciones, con células o tejidos sustrato (neutrófilos), colocados en un portaobjeto. Los resultados son señalados como positivos o negativos a las diferentes diluciones 1/40, 1/80, 1/160 y así progresivamente mayores según el examen lo indique. Existe una gran desventaja de este método, consiste en que el operador es dependiente y la confiabilidad de sus resultados está directamente relacionada a la experiencia adquirida del observador.

ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay)

Esta es una técnica simple que está basada en la unión antígeno-anticuerpo. Para la búsqueda de autoanticuerpos se procede a incubar el suero del paciente en un pocillo en el que está adherido a las paredes el antígeno específico, luego se lava quedando en el pocillo sólo los anticuerpos que se han unido al antígeno. Posteriormente se usa un segundo anticuerpo que va dirigido contra la porción constante (Fc) de la inmunoglobulina (Ig) (anti IgG, M, A o polivalentes) que se uniría al primer anticuerpo (el del paciente) presente. Finalmente, se coloca en un sustrato colorimétrico (se activa mediante las enzimas que se encuentran en el segundo anticuerpo) se determina la cantidad de anticuerpo presente (a mayor intensidad del color, mayor concentración sérica del autoanticuerpo). Es común y sencillo el procesamiento y generalmente suele ser automatizado lo que ayuda en la realización de un mayor número de exámenes, a menor costo y menos operador dependiente.

AGLUTINACIÓN POR LÁTEX

Es útil esta técnica debido a que usa principalmente para la búsqueda de Factores Reumatoides (FR). Se utilizan partículas de látex recubiertas con IgG, las mismas que se aglutinan al tener contacto con FR poliméricos. Se basa en la capacidad de los anticuerpos para aglutinar glóbulos rojos (hemaglutinación) o partículas sintéticas recubiertas con antígenos. Se aplican diluciones progresivamente mayores del suero del paciente, y se informa como positivo o negativo a la última dilución en la que se observa una clara aglutinación. Es uno de los exámenes más sencillo y barato.

NEFELOMETRÍA

Consiste en el análisis automatizado de la dispersión de la luz al chocar contra complejos antígeno-anticuerpo formados al incubar suero del paciente con el reactivo. A mayor concentración de complejos (mayor “turbidez” de la suspensión), mayor la dispersión. De tal manera detecta y cuantifica los factores reumatoides IgM según su coeficiente de dispersión, los resultados se expresan en UI/ml y son de valor los niveles mayores o iguales a 60 UI/ml (Dra.Menzano, 2014).

2.4.4 ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Según (Juanjo, Benito., 2015), Las enfermedades autoinmunes son trastornos caracterizados por la producción ya sea de anticuerpos o de células efectoras, las mismas que van a reaccionar contra los propios tejidos de uno o varios órganos.

Según (Rojas, Willian., 2012), Se originan cuando algunas de las células del sistema inmune rompen la tolerancia hacia lo propio y generan un proceso inflamatorio que se conoce como autoinmune, estas enfermedades afectan al 3-5% de los seres humanos, especialmente a las mujeres.

Las enfermedades autoinmunes se constituyen en un nutrido grupo de trastornos en los que, por razones aún no bien esclarecidas, es el sistema encargado de la defensa del organismo, reacciona contra tejidos del propio cuerpo a los que identifica erróneamente como extraños, como si fuesen una amenaza.

Células defensivas y anticuerpos

El objetivo del sistema inmunitario es proteger al organismo de elementos que representan una amenaza, como son los microorganismos o las células tumorales. Entre varios componentes que forman parte del sistema inmunitario, tenemos a los glóbulos blancos o leucocitos, que circulan por la sangre y se distribuyen por los distintos tejidos para realizar una guardia constante ya que al identificar la presencia de un elemento potencialmente peligroso, intentarán eliminarlo

poniendo en marcha diversos mecanismos. Se encuentra distintos tipos de leucocitos, cada uno de ellos actúa de diferente manera. Algunos se preparan en la detección de ciertos elementos extraños; otros son capaces de atacar a éstos directamente, y aún hay otros que se caracterizan por fabricar anticuerpos, los mismos que son proteínas que poseen la capacidad de neutralizar o inactivar los elementos previamente detectados e identificados como extraños.

La inflamación.- Es una reacción defensiva elemental que pone en marcha el sistema inmunitario ante una amenaza. Se analiza de una reacción muy compleja, ya que conlleva la participación de numerosos mecanismos y elementos. A pesar de su complejidad, la reacción inflamatoria puede explicarse de forma esquemática. Primeramente, las células defensivas detectan la presencia de elementos extraños. Posteriormente, emiten las señales oportunas para que los vasos sanguíneos de la zona se dilaten y para que otras células defensivas ataquen a aquéllos, ya sea de forma directa o bien mediante la fabricación y liberación de anticuerpos al torrente sanguíneo. La dilatación de los vasos sanguíneos de la zona beneficia la llegada de un valioso número de células y elementos defensivos, como los anticuerpos referidos. Esto también implica la llegada de un mayor flujo de líquido, que es acumulado en la zona afectada y el mismo da lugar a la propia inflamación, además de realizar presión sobre las terminaciones nerviosas sensitivas, lo que a su vez crea la característica de sensación del dolor. Esta es la manera de presentar un aumento del flujo sanguíneo y la acumulación local de líquido, aquellos son responsables de las cuatro manifestaciones características de la inflamación en las diversas zonas afectadas: tumefacción, dolor, enrojecimiento e incremento de la temperatura.

Los autoanticuerpos.- En los trastornos autoinmunes, por varias razones aún no claras, las células defensivas no sólo desencadenan procesos inflamatorios inoportunos y a menudo persistentes, al contrario también fabrican unos anticuerpos desorientados, a los que se denomina autoanticuerpos, que actúan contra tejidos propios del organismo. Estos autoanticuerpos, junto a los procesos

inflamatorios repetidos y persistentes, son los causantes de las lesiones que caracterizan a los trastornos autoinmunes.

La identificación y valoración de estos autoanticuerpos, que se lleva a cabo mediante pruebas específicas en análisis de sangre, se establece como uno de los aspectos más importantes establecidos por los médicos a la hora de establecer el diagnóstico, controlar la evolución e incluso perfilar el pronóstico de la artritis reumatoide. Por ello los autoanticuerpos, mejor conocidos y más utilizados son el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados.

Se puede mencionar que la autoinmunidad es un proceso o condición importante para mantener un equilibrio en la salud, pero esta causa fisiológica puede ser víctima de una grave disminución que conlleva a varias enfermedades autoinmunes que producen alteraciones o un daño grave para la salud. Se menciona que este tipo de alteraciones conllevan a los problemas de salud, siendo los más frecuentes y menos comprendidos en la actualidad; en las diversas investigaciones realizadas, específicamente aplicados en ratones transgénicos, se brinda nuevos conceptos ante el desarrollo y la diferenciación de células inmunes que median las enfermedades autoinmunes. De tal manera está claro que un formidable porcentaje de células T y B de un individuo sano son auto-reactivas; sin embargo, la existencia de múltiples células autoinmunes en el organismo no es suficiente para desencadenar la enfermedad.

Las enfermedades autoinmunes son el punto clínico final de una cascada secuencial de sucesos inmunológicos iniciada y perpetuada por factores ambientales que ocurren en un individuo genéticamente susceptible. La lesión autoinmune puede ser exacta como pasa cuando los autoanticuerpos específicos y las células autoinmunes destruyen un solo tipo celular, por ejemplo el crecimiento maligno de las células sinoviales como un pannus superpuesto el cual destruye al cartílago y al hueso originando a una artritis reumatoide. Se ha considerado que en un mismo paciente se pueden presentar varios procesos autoinmunes, como

sucede en el sistema endócrino existiendo así algunos padecimientos denominados:

- **Síndrome pluriglandular autoinmune de tipo I**, este se presenta durante la primera infancia, tiene carácter hereditario de forma autosómica recesiva y no está asociado a ningún antígeno específico del complejo mayor de histocompatibilidad. En este grupo se clasifican enfermedades como la Miastenia Gravis, polimiositis, y miocarditis de células gigantes en el cual sólo se invoca un mecanismo patogénico.

- **Síndrome pluriglandular tipo II**, aquel se presenta generalmente en la adultez temprana y madurez, la herencia tiene un patrón autosómico dominante, originando los trastornos patológicos que causan en múltiples generaciones de la familia y se ha hallado una asociación con los antígenos DR3, del complejo mayor de histocompatibilidad. Encontramos en este tipo el síndrome de Sjogren, Artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, esclerodermia y desórdenes autoinmunes del tiroides.

- **Se ha identificado un tercer grupo o tipo III**, en el cual se incluyen un grupo de diez enfermedades autoinmunes como tiroiditis, miastenia, Sjogren, anemia perniciosa, púrpura trombocitopénica inmunológica, Enfermedad de Addison, diabetes insulina dependiente, vitiligo, anemia hemolítica y lupus. En este grupo se invoca la existencia de una predisposición genética con el fenotipo HLA-B8, DR3, y DR5 como factores importantes.

Es muy probable que ocurran tres o más enfermedades autoinmunes en un solo individuo no pueden ser fortuita, y se pretende que exista una relación patogénica entre ellos (Sánchez, Jorge., 2012).

La mayoría de las enfermedades autoinmunes ocurren en mujeres, sobre todo en edad reproductible y más o menos hasta los 65 años, en ellas se ven mayormente afectados los órganos y tejidos, además existen componentes aún más

comprometidos como la sangre y en ella los glóbulos rojos, los vasos sanguíneos, los tejidos conectivos, las glándulas endocrinas como la tiroides o el páncreas, los músculos, las articulaciones y la piel. Estos procesos emiten varios resultados, por ejemplo, destrucción lenta de un tipo específico de células o de tejido, estimulación excesiva del crecimiento de un órgano, o interferencia en su función. Es por eso que algunas personas pueden experimentar diversas enfermedades autoinmunes al mismo tiempo, las que pueden ser órgano específicas y no órgano específicas. En las primeras, el proceso autoinmune se dirige sobre todo contra un órgano, por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto (glándula de tiroides); y en las enfermedades no órganos específicos, la actividad autoinmune se extiende por todo el cuerpo, entre ellas se encuentran artritis reumatoide.

2.4.4.1 CRITERIOS QUE DEFINEN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

No existe un criterio muy bien definido y aceptado internacionalmente que permitan incluir como autoinmune una determinada enfermedad. Sin embargo, varias de las razones que actualmente se aceptan como autoinmunes lo son por combinar algunos o todos de los criterios que apuntamos a continuación:

1. En el suero del enfermo deben constar la presencia de autoanticuerpos reactivos con autoantígenos, presentes específicamente en el órgano o en algunas células del órgano diana de la enfermedad; o autoanticuerpos contra autoantígenos distribuidos de forma más general en el organismo.
2. Presencia de autoanticuerpos fijados en las células o estructuras que sufren el proceso patológico.
3. Demostración de que dichos autoanticuerpos juegan un papel patogénico en la enfermedad correspondiente.
4. Presencia de infiltrados linfocitarios de forma crónica en los tejidos afectados.

5. Demostración de que los linfocitos T aislados del órgano que sufre el proceso autoinmune, pueden ser activados in vitro por el autoantígeno putativo presentado adecuadamente.
6. Existencia de modelos experimentales espontáneos o inducidos que remedan la enfermedad correspondiente en el hombre, y en los que se demuestre que el sistema inmunológico juega el papel fundamental en su instauración.
7. Asociación en un mismo paciente de alguna otra enfermedad considerada de base autoinmune.
8. Mejoría del cuadro clínico con tratamientos inmunosupresores.
9. La observación de que un órgano o tejido transplantado de un individuo idéntico, es rechazado de forma acelerada por el receptor, confirma el origen autoinmune del proceso que llevó a la necesidad de dicho trasplante. (Este hecho se ha visto en pacientes diabéticos transplantados con páncreas de gemelos idénticos) (Díez, J. L., 2015).

2.4.4.2 ETIOLOGÍA

Son múltiples las causas que conllevan a los procesos autoinmunes, pero se tiene claro que hay indicios de la intervención de factores genéticos, ambientales, inmunológicos y hormonales.

FACTORES GENÉTICOS

Se puede analizar la existencia de factores genéticos que generan susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades autoinmunes y en la mayoría de los genotipos del complejo principal de histocompatibilidad influye en la susceptibilidad a desarrollar determinadas enfermedades autoinmunes. Sin embargo, el mecanismo que relaciona la asociación de determinados alelos del complejo principal de histocompatibilidad con susceptibilidad a enfermedades autoinmunes no está muy claro y por ello hay que dejar constancia del carácter incompleto de dichas asociaciones. Solamente una pequeña fracción de los individuos que presentan un determinado alelo HLA desarrollará la enfermedad con que dicho alelo se asocia.

Diferentes genes y elementos epigenéticos son los que contribuyen al desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Varios de los estudios de agregación familiar y tasas de concordancia en gemelos monocigotos y dicigotos han dado la oportunidad de establecer la importancia del componente genético. Cuando un gemelo idéntico desarrolla una enfermedad autoinmune, es muy posible que el otro desarrolle esta alteración en un 20% al 50%, en tanto que en gemelos no idénticos es tan sólo del 5%. En la artritis reumatoide y en la enfermedad de Crohn se observa mayor concordancia; pero si la concordancia no es del 100% en gemelos idénticos, esto indica que otros factores diferentes de los genéticos son los que intervienen en las afecciones autoinmunes. Hay también una predisposición familiar. Se hace un análisis en parientes no gemelos de una persona con una afección autoinmune tienen mayor riesgo de sufrir una enfermedad autoinmune y no va ser necesariamente la misma.

La mayor parte de las enfermedades autoinmunes no siguen un patrón de herencia mendeliano, son poligénicas y poseen un componente ambiental importante. Muchos polimorfismos, especialmente el de los leucocitos humanos son los que confieren un mayor riesgo que otros.

Otro de los aspectos importantes desde el punto de vista de la genética de las afecciones autoinmunes es el de la ocurrencia de una misma enfermedad en varias personas de la misma familia o a su vez de varias afecciones autoinmunes en una misma persona, por ejemplo en la artritis reumatoide. Al desarrollarse una artritis reumatoide puede estar expuesta en varios miembros de una misma familia, por ello es conocido como enfermedad autoinmune familiar. Por otra parte, diferentes enfermedades autoinmunes pueden afectar a parientes de un paciente con artritis reumatoide. Últimamente se ha reportado que en personas con artritis reumatoide, que son positivas para un factor reumatoide tienen mayor incidencia de disfunción endotelial y que conducen al desarrollo de arteriosclerosis y a un mayor riesgo de sufrir afecciones cardiovasculares de importancia.

Influencia étnica.- Las enfermedades autoinmunes se presentan en todo el mundo en pequeños y grandes porcentajes.

Mutaciones del gen autoinmune regulador (AIRE).- Estos generan alteraciones en la tolerancia a autoantígenos lo que conlleva a afecciones autoinmunes que comprometen a varios órganos.

Edad.- Las personas de mayor edad son más propensas a desarrollar algunas de las enfermedades autoinmunes, lo que ha sido interpretado por especialistas como disminución de la actividad de los linfocitos T reguladores (LTreg), los que permiten la reactivación de linfocitos autorreactivos con cierta capacidad de atacar a los antígenos propios.

FACTORES AMBIENTALES

Se toma en cuenta que debe haber factores no controlados genéticamente y estos intervienen en la expresión de las enfermedades autoinmunes, ciertos valores de concordancia entre gemelos monocigóticos son indicativos del papel de los factores ambientales en el desarrollo de la autoinmunidad. Dentro de este grupo se encuentran las infecciones (virus, parásitos, bacterias, hongos), las hormonas y la pérdida de la regulación del sistema inmune. El mecanismo de acción propuesto para estos factores se basa en la liberación de sustancias proinflamatorias que inducen la expresión de señales de peligro y la consecuente activación de clones de linfocitos T autorreactivos.

Agentes infecciosos.- Existe una creciente sospecha de que los agentes infecciosos pueden estar implicados en el desarrollo de afecciones autoinmunes; los mismos que actuarían al unirse a los linfocitos reactivos, a lectinas de membrana o a receptores intracelulares, para inducir la producción de autoanticuerpos, citoquinas proinflamatorias o linfocitos autorreactivos.

Los agentes infecciosos pueden poner en marcha una enfermedad autoinmune actuando de diversas maneras, por ejemplo:

- 1.- Actuando como superantígenos, pueden mediar la activación policlonal de linfocitos T y/o B, macrófagos y liberar gran cantidad de citocinas que rescatarían células energizadas autorreactivas.
- 2.- Pueden causar la modificación de un autoantígeno, creándose un neoantígeno capaz de desencadenar una respuesta que actuaría sobre el autoantígeno.
- 3.- Los virus infectan las propias células linfocitarias que podrían destruir o alterar la función de determinadas poblaciones con capacidad reguladora de la respuesta.
- 4.- Los anticuerpos y/o linfocitos T generados en una respuesta inmune contra componentes de un agente infeccioso, pueden reaccionar en forma cruzada con ciertos componentes del propio huésped, al presentar estos últimos ciertos epítomos compartidos con el componente microbiano.

Mimetismo molecular.- Es un mecanismo o fenómeno de reactividad cruzada entre componentes de un huésped y componentes de un agente infeccioso. Este proceso es uno de los que en la actualidad tiene más renombre para explicar la iniciación del fenómeno autoinmune. En ello se ha buscado moléculas en agentes infecciosos con epítomos reconocidos por linfocitos B y que se encuentren también en moléculas propias, y aún más importante moléculas conteniendo secuencias con los motivos requeridos para poder ser presentados por determinados alelos de antígenos de histocompatibilidad y que mimeticen péptidos propios. Este mecanismo de enfermedad autoinmune, fue descrito por primera vez, al demostrarse que pacientes con fiebre reumática presentaban anticuerpos que reaccionaban con antígenos del estreptococo y con el tejido cardíaco.

Sustancias químicas y medicamentosas.- Ciertos agentes químicos externos pueden alterar una proteína propia, haciéndola antigénica. Algunos medicamentos se asocian al desencadenamiento de ciertas afecciones: procainamida e hidralazina al lupus sistémico por ejemplo. En este momento no se conoce con certeza el mecanismo de actuación de dichas sustancias en el desarrollo del fenómeno, pero

una posibilidad es que modifiquen determinadas proteínas creando neoantígenos y que estos intervengan en la rotura de la tolerancia para los antígenos propios.

FACTORES INMUNOLÓGICOS

Ciertas alteraciones en el funcionamiento del sistema inmune pueden contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes:

- 1.- Carencias genéticas de factores del complemento, como C1q, C4 o C2.
- 2.- Deficiencia de IgA (facilita a que se pongan en contacto ciertos antígenos con células o tejidos e induzcan una respuesta autoinmune.
- 3.- Defectos de los linfocitos B que les hacen perder la tolerancia a lo propio y generar autoanticuerpos que pueden alterar el endotelio vascular y dar lugar a la inflamación o atacar a diferentes células (a los eritrocitos se producirían anemias hemolíticas).
- 4.- Alteraciones en la producción de citoquinas que conducen a trastornos en el funcionamiento de los linfocitos T y DC.
- 5.- Pérdida de tolerancia de los linfocitos T. Si estos son LT CD4 se transformarían en Th1 aquellos que producen grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias, y si son linfocitos T CD8, al convertirse en linfocitos T citotóxicos que atacan a las células y las destruyen por lisis.

FACTORES HORMONALES

La función del eje hipotálamo-hipófisis-glándula-suprarrenal tiene influencia en el desarrollo de ciertas enfermedades autoinmunes. Las hormonas sexuales femeninas intervienen de forma aun no aclarada en favorecer la aparición de enfermedades autoinmunes. De hecho estas afecciones son en general mucho más frecuentes en mujeres que en varones. La relación mujer varón va desde 4:1 para la artritis reumatoide y la diabetes tipo I (Rojas W. , 2012).

MECANISMOS DE DAÑO INMUNOLÓGICO

Se generan daños en las enfermedades autoinmunes que pueden ser inducidos por anticuerpos, complejos inmunes o linfocitos citotóxicos.

Por acción de autoanticuerpo.- Los anticuerpos que se producen contra antígenos propios los cuales han sido alterados o que presentan similitud antigénica pueden ocasionar daño por varios mecanismos.

- a) Activación del complemento
- b) Sirven como puente de unión para que los monocitos, linfocitos T citotóxicos o células NK puedan actuar por el mecanismo de citotoxicidad mediada por anticuerpos.
- c) En caso de ser bloqueado un receptor, impiden la transmisión de mensajes al interior de las células.
- d) Algunos autoanticuerpos reaccionan como agonistas y al unirse al receptor correspondiente que activan una función definitiva como ocurre con los autoanticuerpos contra los receptores por ejemplo para TSH presentes en las células de la glándula tiroides que generan el hipotiroidismo, que es característico de la enfermedad de Graves.

Cómo actúan los autoanticuerpos

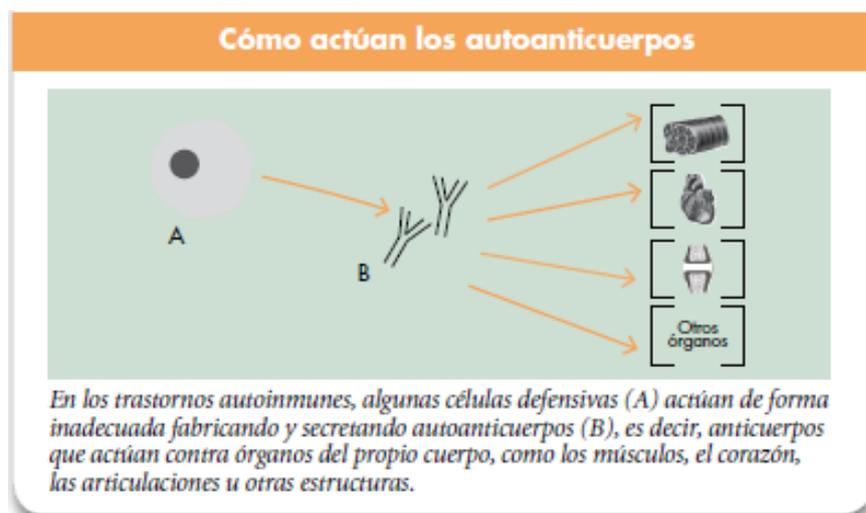


Gráfico 2: (Dr.Romero, Manuel., 2010)

La producción de anticuerpos contra los antígenos propios no siempre va ser perjudicial, muchos de ellos participan en procesos naturales o normales gracias a los cuales el organismo se deshace de moléculas propias alteradas o de aquellas que se producen por la muerte natural de las células.

Daño por complejos inmunes.- El estudio de la unión de un anticuerpo con un antígeno soluble en el torrente circulatorio produce complejos Ag-Ac, debido a su tamaño y a que no son atrapados por el sistema reticuloendotelial, se precipitan en diferentes órganos sobre el endotelio vascular. Esta reacción es una de las más importantes desde un punto de vista de las enfermedades autoinmunes. La precipitación de ciertos complejos inmunes va a producir daño porque se activa el sistema del complemento que produce moléculas quimiotácticas; aquellas atraen y activan leucocitos que al degranularse externamente van a liberar enzimas lisosomales que hace daño a los tejidos vecinos. Es necesario hacer referencia que varias de las manifestaciones de enfermedades infecciosas se deben, no a la acción directa del germen, sino a la precipitación de complejos inmunes formados por anticuerpos contra ciertos de los antígenos del microorganismo.

La precipitación de complejos inmunes en diferentes territorios, y la consecuente activación del complemento genera daño vascular

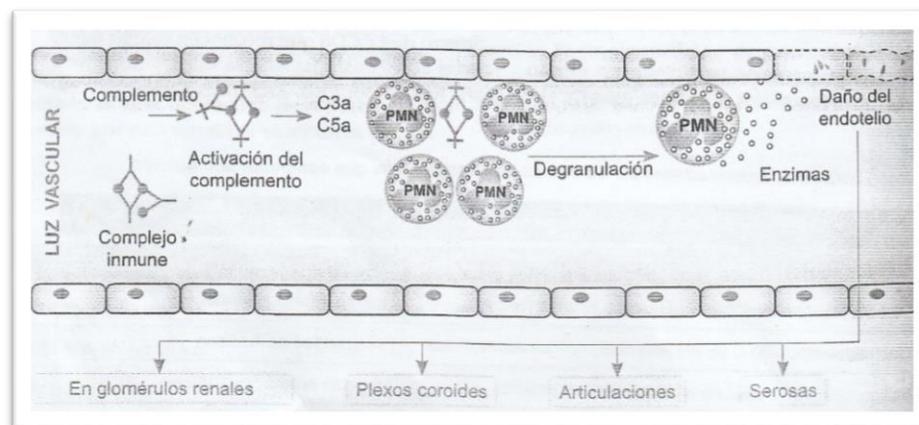


Gráfico 3: (Rojas, W.,2012)

Daño mediado por células citotóxicas.- En múltiples de las enfermedades autoinmunes los linfocitos T tienen una reacción contra lo propio y generan daño por acción citotóxica directa o por las citoquinas que liberan. La alteración producida en varios procesos infecciosos crónicos se debe, aún más que a la acción directa del patógeno, a una respuesta inmune exagerada o prolongada contra él. Algunos de los linfocitos T pueden generar daño por efecto directo de linfocitos T CD8, estos son los que van a reconocer células infectadas con virus a

las que se unen y destruyen por lisis o apoptosis. En otros casos el daño generado por linfocitos se debe a Th1 que generan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias, que al activar a los macrófagos inducen el daño tisular, en la artritis reumatoide estas células reaccionan contra la sinovial (Rojas W. , 2012).

2.4.4.3 CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Los órganos y tejidos que se ven comúnmente afectados por trastornos autoinmunes son los componentes de la sangre como los glóbulos rojos, los vasos sanguíneos, los tejidos conectivos, las glándulas endocrinas como la tiroides o el páncreas, los músculos, las articulaciones y la piel. Las enfermedades autoinmunes suelen clasificarse en sistémicas u órgano no específicas y específicas de órgano.

Existen dos mecanismos diferentes los cuales mantienen la tolerancia de los Antígenos propios: uno central, para los Antígenos ubicuos, y otro periférico para los Antígenos específicos de tejido. Las enfermedades no específicas de órgano estarían en relación con un fallo en los mecanismos centrales, en tanto que los específicos de órgano lo estarían con los de tolerancia periférica.

Enfermedades autoinmunes sistémicas o no órgano-específicas.- Es un síndrome relacionado entre sí con múltiples manifestaciones clínicas, se analiza la presencia de complejos de autoantígeno-autoanticuerpo, los que circulan por la sangre y se depositan en diversos lugares del organismo dando lugar a patologías a nivel de diversos órganos.

- ARTRITIS REUMATOIDE
- LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
- ESCLERODERMIA
- POLIMIOSITIS
- SÍNDROME DE SJÖGREN
- VASCULITIS

- VASOS GRANDES
- VASOS MEDIANOS
- VASOS PEQUEÑOS
- PÚRPURA TROMBOPÉNICA IDIÓPATICA

Enfermedades autoinmunes órgano-específicas.- Es una alteración orgánica o funcional de las células, u órganos donde reside el antígeno que interviene en la reacción.

Pérdida de tolerancia: A un número reducido de autoantígenos, sin pérdida relevante del control del Sistema Inmunitario en conjunto.

Autoanticuerpos: Dirigidos contra un órgano en particular.

- TIROIDITIS
- ENFERMEDAD DE ADDISON
- DIABETES MELLITUS
- HEPATITIS AUTOINMUNES
- MIASTENIA GRAVIS
- ESCLEROSIS MÚLTIPLE
- ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

(Juanjo, ENFERMEDADES AUTOINMUNES, 2015), (Dra. Castro, 2012)

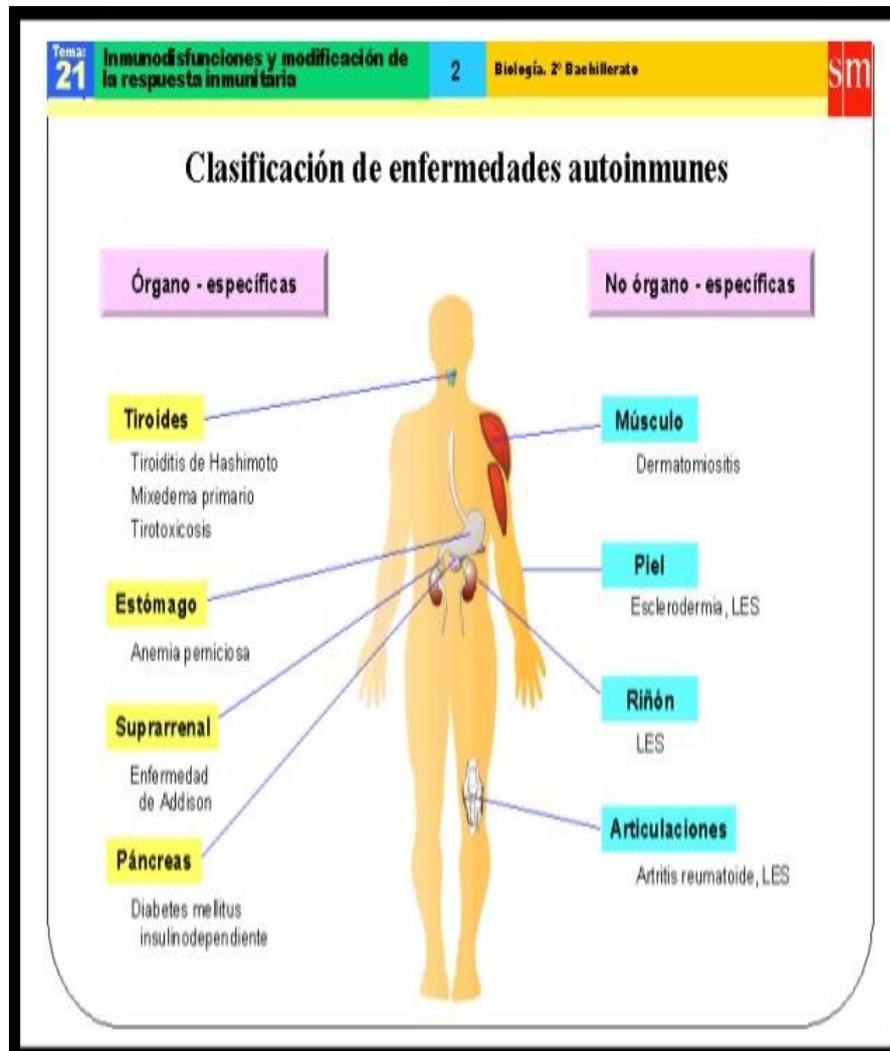


Gráfico 4:

Fuente: <https://www.google.com.ec/search?q=enfermedades+autoinmunes&>
16/03/2015 08:40

MECANISMO DE DAÑO TISULAR EN LA AUTOINMUNIDAD

Mecanismos de daño Tisular en la Autoinmunidad		
ENFERMEDAD	AUTOANTÍGENO	CONSECUENCIA
Mediadas por Anticuerpo (Tipo II)		
Anemia hemolítica autoinmune	Grupo sanguíneo Rh	Dstrucción de eritrocitos por el complemento y fagocitos. Anemia
Púrpura Trombocitopénica autoinmune	Integrina de plaquetas (CD41a)	Coagulación anómala, plaquetopenia
Síndrome de Goodpasture	Fibras de colágeno tipo IV	Vasculitis, fallo renal y pulmonar
Pénfigo vulgar	Cadherina epidérmica	Ampollas epidérmicas
Fiebre reumática aguda post-estreptococos	Músculo cardíaco, por reacción cruzada	Poliartritis, miocarditis, deterioro de válvulas cardíacas
Enfermedad de Graves	Receptor de TSH	Hipertiroidismo
Miastenia Grave	Receptor de acetil-colina	Fatiga muscular
Mediadas por Inmuno-Complejos (Tipo III)		
Lupus eritematoso sistémico	DNA, histonas, ribosomas	Glomerulonefritis, vasculitis, artritis
Mediadas por Células T (Tipo IV)		
Diabetes mellitus insulino-dependiente	Desconocido (células β páncreas)	Dstrucción células pancreáticas
Artritis Reumatoide	Antígeno sinovial desconocido	Inflamación y destrucción articulaciones
Esclerosis múltiple	Proteína básica de la mielina	Invasión cerebral por células T CD4, parálisis

Gráfico 5: (Dra. Castro, 2012)

2.4.5 ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Las enfermedades reumáticas pueden afectar a cualquier persona sin distinción de género, raza, grupo étnico, ni de edad, y aunque en general se piensa, que las enfermedades reumáticas afectan solamente a personas mayores, la realidad es que son muchos los niños y personas jóvenes afectados por alguna de ellas.

La Reumatología es la especialidad médica que se ocupa del estudio de las enfermedades reumáticas; el reumatólogo es el médico cuyo entrenamiento y

formación dirige su esfuerzo a la atención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas.

Las enfermedades reumáticas engloban un conjunto de enfermedades muy diversas y complejas, de origen no traumático, que afectan principalmente al aparato locomotor o musculo esquelético (huesos, las articulaciones, los ligamentos, las bolsas sinoviales y los músculos, con sus tendones), y estos no se producen como consecuencia de golpes o traumatismos; pero que también pueden afectar a otros sistemas u órganos como el corazón, los pulmones, los ojos, la piel, los vasos sanguíneos y a otros tejidos conectivos que se encuentran en todo el organismo, de ahí su diversidad y complejidad.

En muy clara la idea, el esqueleto está formado por el conjunto de huesos, articulaciones y músculos los mismos que conforman el aparato locomotor. Algunas de las funciones que cumple el esqueleto son:

- a) Constituir la principal reserva corporal de sales minerales de calcio (tan importantes para regular el funcionamiento del cerebro, el corazón y el músculo).
- b) Proteger a los órganos más nobles (corazón, pulmones, grandes vasos sanguíneos) del daño por heridas o traumatismos.
- c) Permitir el movimiento, el desplazamiento del individuo, otorgar vida social y de relación.

Uno de los principales órganos donde se presentan las enfermedades reumáticas son las articulaciones. La articulación está constituida por la unión de dos huesos y permite la movilidad del esqueleto; las diferentes estructuras que permiten esta unión son la cápsula articular y los ligamentos. En el interior de la cápsula, las articulaciones pueden mostrar la membrana sinovial que segrega un fluido, el líquido sinovial, el mismo que actúa como lubricante, posee viscosidad aquel que facilita el roce de los extremos óseos que se articulan. Otro componente muy imprescindible de las articulaciones es el cartílago articular, este recubre las superficies óseas articulares y actúa a modo de almohadilla en los movimientos de desplazamiento entre cada una de ellas.

Articulación

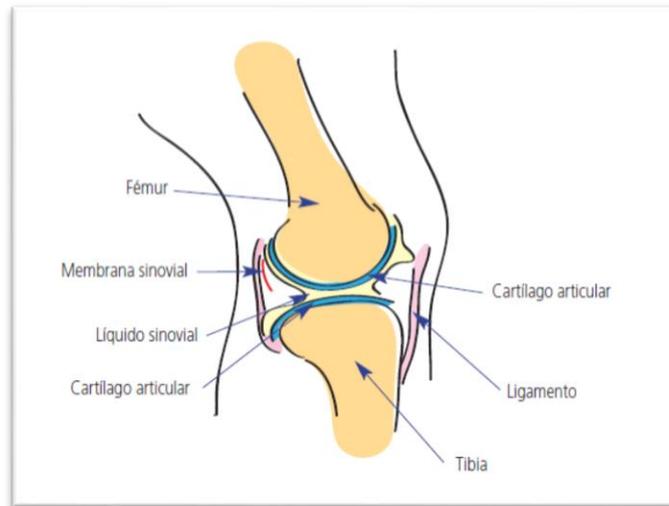


Gráfico 6: (Romero, M., 2010)

Los huesos, fuera de sus extremos articulares, se constituyen conjuntamente con los músculos y sus tendones, como estructura total del sistema. Las llamadas bolsas sinoviales tapizan y recubren el deslizamiento de los tendones en el contorno del hueso, generalmente cerca del origen o la inserción de un músculo. Cualquiera de estas estructuras de nuestro aparato locomotor puede sufrir una lesión y enfermar. Entre las causas más habituales de las enfermedades reumáticas se incluyen:

- a) Las infecciones (bacterianas o virales).
- b) El depósito de cristales sobre las estructuras del sistema musculo esquelético: por ejemplo el urato y el pirofosfato forman una serie de cristales microscópicos que al ser depositados sobre las articulaciones producen inflamación (esto sucede en la gota y la pseudogota, respectivamente), una alteración de origen metabólico.
- c) Las agresiones al sistema que se producen como consecuencia de esfuerzos físicos deportivos, laborales o domésticos, se constituyen como la causa más frecuente de lesión de tendones y ligamentos.
- d) El propio desgaste de las estructuras que aparece como consecuencia de su uso repetido, puede alterar el metabolismo del cartílago articular y desencadenar la artrosis o degeneración del cartílago articular.

Diferentes enfermedades reumáticas

Las artritis se deben a procesos en los que se inflaman las articulaciones, esto se produce como consecuencia de mecanismos autoinmunes. En ellos, probablemente como consecuencia de la acción de un agente infeccioso sobre un organismo predispuesto genéticamente, se predispone a un proceso inflamatorio crónico con potencial erosivo y destructivo articular. El modelo único de esta situación sería la artritis reumatoide.

La artrosis se considera como un proceso que provoca el desgaste y degeneración articular, sin necesidad de que exista una inflamación. En ella el componente articular que inicialmente se destruye es el cartílago articular, mientras que en la artritis la alteración se origina a partir de la membrana sinovial.

La osteoporosis es la patología ósea más frecuente, se origina por la pérdida de masa ósea y la alteración de la disposición de las trabéculas óseas. Como consecuencia de ello, es decir, de la alteración de la cantidad y de la calidad del hueso, nuestro esqueleto se vuelve más frágil. Por estas razones aparecen las fracturas espontáneas o debido a mínimos golpes o traumatismos (por ejemplo, caerse al suelo desde la posición de estar de pie).

La fibromialgia es una enfermedad habitual que produce una alteración en la percepción del dolor y en la esfera psíquica de las personas que la padecen. Aquella alteración suele asociar a fatiga crónica, sueño no reparador y a dolores de cabeza y trastornos intestinales.

Tabla 1: Enfermedades Reumáticas

<i>PRINCIPALES ENFERMEDADES REUMÁTICAS</i>
Enfermedades inflamatorias del tejido conectivo
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome antifosfolípido
Esclerosis sistémica (esclerodermia)
Miopatías inflamatorias idiopáticas
Síndrome de Sjögren
Síndrome de superposición del tejido conectivo
Vasculitis

Espondiloartropatías inflamatorias Espondilitis anquilosante Artritis psoriásica Artritis reactiva Artritis enteropáticas (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) Espondilartropatías indiferenciadas
Enfermedades reumáticas de la infancia
Artropatías microcristalinas Gota Enfermedad por depósitos de pirofosfato cálcico Enfermedad por depósito de hidroxapatita Otras enfermedades microcristalinas
Enfermedades reumáticas relacionadas con agentes infecciosos
Manifestaciones articulares de los procesos tumorales
Artrosis
Enfermedades del metabolismo óseo Osteoporosis Osteomalacia Enfermedad de Paget
Enfermedades hereditarias del tejido conectivo
Reumatismos de partes blandas Locales: tendinitis, hombro doloroso Generalizados: fibromialgia

Fuente: (Dr.Romero, 2010)

En general, los síntomas que están presentes y actúan en las enfermedades reumáticas incluyen el dolor, la rigidez matutina, pérdida de capacidad funcional y malestar general. En ciertas circunstancias puede producirse inflamación con aumento del tamaño de la articulación, elevación de la temperatura y enrojecimiento de la piel que la recubre. La inflamación puede afectar a muchas articulaciones o es muy intensa en una sola articulación, esta puede acompañarse de fiebre o febrícula, cansancio, sensación de debilidad y pérdida de apetito. En algunas enfermedades reumáticas identificadas como colagenosis suelen afectarse órganos internos como el pulmón, el corazón o el cerebro, y producirse sintomatología de estas vísceras.

Para el diagnóstico de los procesos reumáticos el médico especialista toma en cuenta, el relato de la sintomatología que refiere el paciente y lo que él encuentra en el examen físico corporal. A partir de la información obtenida se planteará la solicitud de pruebas complementarias para el diagnóstico, como son determinados

análisis de sangre, orina o del líquido sinovial, o las llamadas pruebas de imagen (radiografías, escáner, resonancias magnéticas). Siendo estos últimos complemento o ayuda para ser guiados por los resultados de la historia clínica y la exploración, en caso de no hacerlo así, se puede incurrir en un diagnóstico erróneo.

El tratamiento para las enfermedades reumáticas debe perseguir desde la curación de la enfermedad, a pesar de la actitud pesimista con que se observa muchas veces el reuma desde el punto de vista popular, hay que decir que esta creencia no se ajusta a la verdad. Es cierto que muchas enfermedades reumáticas que se curan; así sucede, por ejemplo, con las artritis infecciosas. Un proceso de épocas lejanas que se constituían un problema de salud de primera magnitud como la tuberculosis osteoarticular o la fiebre de Malta, en la actualidad tienen un tratamiento antibiótico eficaz.

En otros trastornos, la curación no es posible debido a que no conocemos el agente responsable de su producción; sin embargo, en muchas de estas situaciones, las investigaciones anteriormente realizadas han permitido disecar y conocer cada vez mejor los mecanismos del daño corporal y las sustancias responsables del mismo. Por ello se ha posibilitado el desarrollo de medicamentos dirigidos contra ciertas sustancias que, a pesar de no curar la enfermedad, sí permiten un control eficaz de su sintomatología. Por ende los medicamentos antirreumáticos tienen como objetivo en la mayoría de los tratamientos de este tipo de enfermedades: el control de los síntomas y alteraciones corporales que desencadena la enfermedad, la conservación o mejora de la capacidad funcional y el mantenimiento de la calidad de vida relacionada con la salud.

Como parte de la terapéutica disponible no sólo incluyen los medicamentos; también es preciso utilizar con frecuencia la rehabilitación o terapia física, el apoyo psicológico y, en ocasiones, la cirugía.

2.4.6 ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica de tipo autoinmune y degenerativa que se caracteriza por provocar inflamación en la membrana sinovial (membrana que alimenta, protege y cubre los cartílagos) de las articulaciones periféricas y de manera específica la destrucción del cartílago articular, manifestándose como una poliartritis erosiva. La inflamación de esta membrana es la responsable del dolor, de la hinchazón claramente visible y de la sensación de rigidez que los pacientes pueden sentir en el transcurso de la mañana. La persistencia de la inflamación de la membrana sinovial provoca un daño óseo, aparecimiento de pequeñas erosiones y deformidades articulares en fases posteriores, de evolución variable (Movyis, María., 2015).

La enfermedad afecta con más virulencia a unas articulaciones que a otras, y hay algunas que nunca se alteran. Así, las más afectadas son las muñecas, los dedos de las manos y de los pies, los codos, los hombros, las caderas, las rodillas y los tobillos. Esta enfermedad afecta principalmente a las mujeres y suele aparecer en torno a los 40 y 45 años. Sin embargo, también los niños y los ancianos pueden padecerla, por esta razón si la enfermedad aparece entre los 5 a 16 años de edad se lo identifica como una artritis juvenil.

Distribución de las posibles articulaciones afectadas por la AR en el organismo

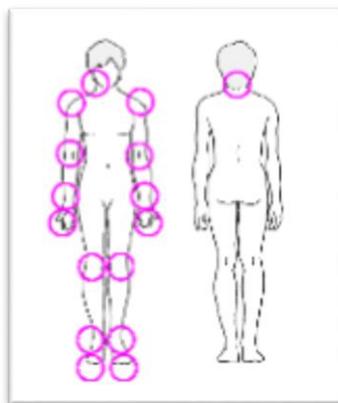
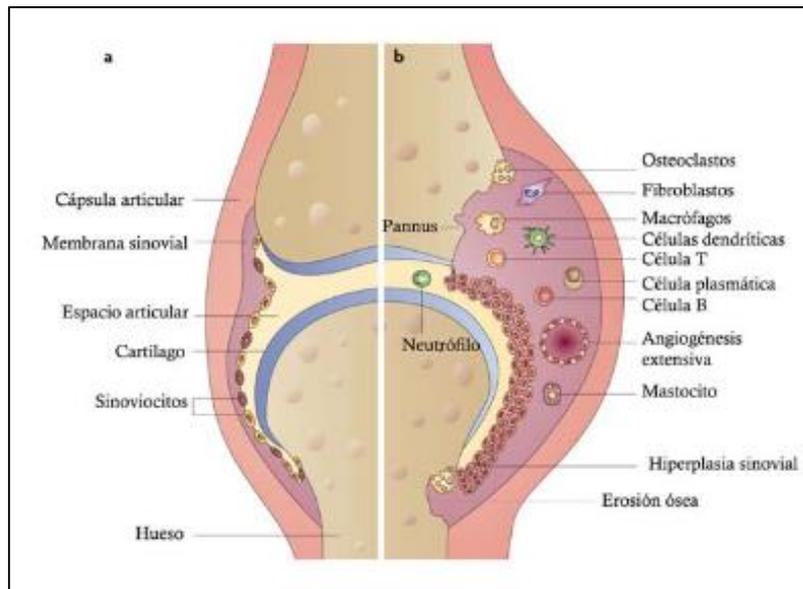


Gráfico 7

Fuente.- Orozco, Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 2007

Esquema de las articulaciones



Esquema de una articulación normal (a) y una articulación afectada de AR (b).
Gráfico 8: Fuente.- Orozco, Tesis doctoral, Universidad de Granada, 2007

En la artritis reumatoide la membrana sinovial sufre una hiperplasia y se infiltra de manera crónica con células inflamatorias. Con la progresión de la enfermedad, la membrana sinovial se convierte en un tejido patológico denominado pannus, que migra sobre y dentro del cartilago articular y del hueso subyacente.

La evolución de la artritis reumatoide está ligada a la inflamación articular la misma que es muy variable, en ciertas personas, cesa de forma espontánea; sin embargo, en la mayoría de los casos evoluciona durante muchos años, incluso de por vida, siendo característica la alternancia de períodos de brotes sintomáticos, que podrían durar semanas o meses, con períodos de calma relativa o absoluta. Al no haber un tratamiento oportuno, los brotes sintomáticos tienden a ser más frecuentes y duraderos, hasta provocar una progresiva limitación de la movilidad articular y la aparición de ciertas deformidades esqueléticas características. Por ello, en ausencia de tratamiento, lo más habitual es que la artritis reumatoide depare un importante deterioro de la capacidad funcional y la calidad de vida.

2.4.6.1 EPIDEMIOLOGÍA

En la mayoría de las enfermedades autoinmunes como en la artritis reumatoide, se manifiesta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, en una proporción de 3-5:1. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más habitual entre los 40 y los 70 años, así mismo, la incidencia aumenta con la edad.

La enfermedad se puede hallarse en cualquier región del mundo, afectando al 1% de la población global; sin embargo, la prevalencia varía según el país y el área geográfica. En los países del sur de Europa tienen niveles medios de incidencia menores que los países del norte de Europa y América. Los países en vías de desarrollo presentan una incidencia aún menor, siendo su prevalencia notablemente baja en las zonas rurales de África. Por lo contrario, es mucho más frecuente entre ciertas tribus nativas americanas. En Europa su incidencia se evidencia entre 20 a 50 casos por cada 100.000 habitantes por año, con una prevalencia entre el 0,3 y el 1%, concretamente en España se estima que es del 0,5% comparable con aquella de otros países mediterráneos (Orozco, Gisela., 2007).

Según los Datos del Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR), la prevalencia es entre 0.4 y 1 % de la población de América Latina y en esta región es mucho más común en mujeres que en hombres, manteniéndose una relación de 6-8:1 (Sánchez, Jorge., 2012).

Varios son los estudios epidemiológicos que muestran a partir de 1960 que existe una disminución en la incidencia que podría explicarse por el uso de los anticonceptivos y la disminución en el uso del cigarrillo. La expectativa de vida de los pacientes con artritis reumatoide disminuye entre 3 y 10 años. Cuando sucede antes de los 16 años de edad se denomina a esta alteración como artritis reumatoide juvenil (Rojas, Wiliam., 2012).

2.4.6.2 IMPACTO SOCIAL

La severidad del compromiso articular es variable, pero por lo general es progresivo y ocasiona diferentes grados de incapacidad, deformidad y destrucción articular. Los pacientes sufren daño con dolor y limitación en la función articular, pueden presentar manifestaciones extra-articulares y su expectativa de vida está acortada.

El impacto económico y social es muy grande, ya que el 50% de los pacientes están severamente discapacitados a los 10 años de la enfermedad. Hasta hoy no se ha encontrado ningún agente terapéutico simple que resulte universalmente efectivo para la artritis reumatoide por lo que se ha convertido en una regla aplicar un régimen de combinación de drogas. Aún no se ha encontrado un tratamiento curativo conocido para esta enfermedad autoinmune (EIEconomista, 2013).

2.4.6.3 ETIOLOGÍA

La causa fundamental de la artritis reumatoide, dado por su carácter autoinmune, es la pérdida de la tolerancia frente a lo propio. Los mecanismos mediante los que producen esta pérdida de tolerancia no se conocen, pero se considera que la artritis reumatoide es una enfermedad multifactorial que surge como resultado de la combinación de causas genéticas, no genética - ambiental, inmunológicas e inflamatoria.

Factores que contribuyen al desencadenamiento de la AR.

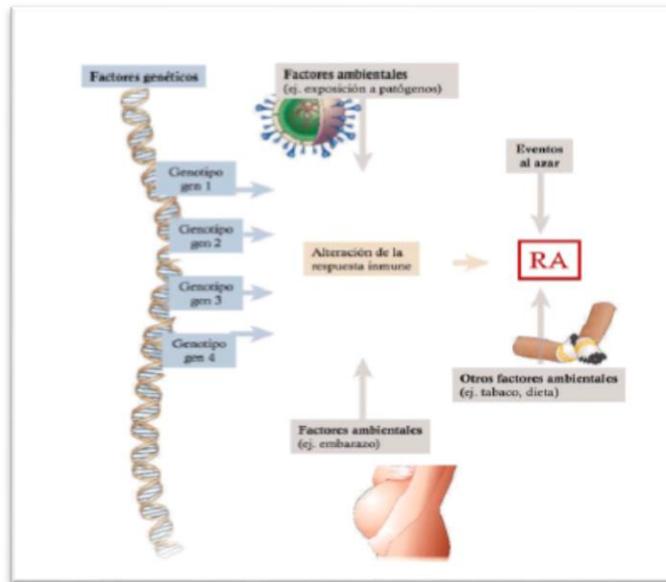


Gráfico 9: (Orozco, Gisela, 2007)

Aún no se conoce con exactitud los factores ambientales que contribuye al desencadenamiento de la artritis reumatoide; sin embargo, se ha sugerido que podrían influir las infecciones, el tabaco, dieta, factores psicológicos y hormonales, entre otros. Curiosamente, de manera contraria a la creencia popular, no existe evidencias de que el clima influya en la artritis reumatoide.

Factores genéticos

La herencia de la enfermedad es de carácter poligénica y no mantiene un patrón mendeliano, uno de los genes más relacionados es el HLA-DRB1; lo que significa que son varios los genes que estarían involucrados en su origen. En efecto, se ha identificado la existencia de ciertos alelos (es decir, variaciones estructurales en los genes) que, por mecanismos muy diversos y complejos, podrían predisponer al desarrollo de la artritis reumatoide. Los alelos o variaciones genéticas implicadas en el origen de la artritis reumatoide son innumerables, pero se ha constatado que algunos de ellos tienen un papel importante como marcadores de la enfermedad, los que pueden utilizarse para establecer el riesgo de aparición, realizar el propio diagnóstico e incluso para perfilar el pronóstico de la enfermedad.

Así por ejemplo, es el caso del denominado epítoto compartido (EC), cuyos portadores tienen un riesgo 2,5 a 4,5 veces superior de desarrollar la enfermedad y que, de hecho, está presente en el 80% de las personas ya afectadas de artritis reumatoide; se considera que, en conjunto, todos los factores genéticos se responsabilizarían del 60% de la causalidad de la artritis reumatoide. Se considera que los antecedentes familiares de la artritis reumatoide (en concreto, el hecho de que padres, abuelos, hermanos o familiares cercanos de una persona hayan padecido o padezcan esta enfermedad) constituyen un factor de riesgo a tener en cuenta. Por ende, los factores genéticos únicamente son predisponentes, y no determinantes, lo que define que una persona portadora de cierto rasgo genético que potencialmente ayude el desarrollo de artritis reumatoide no necesariamente acabará por desarrollar la enfermedad (Romero, Manuel., 2010).

Factores Ambientales

Se pretende que varios antígenos de múltiples microorganismos, al ser reconocidos por TLR de la membrana de monocitos o DC presentes en la sinovial, iniciarían vías de señalización que se dirigiría a la activación de genes que codifican para citoquinas proinflamatorias que inducen a una sinovitis.

Infecciones.- Se manifiestan por diversos virus (Epstein Barr) o bacterias que podrían desencadenar la enfermedad o agravar su curso. Esto puede ser posible debido a que en ciertas ocasiones la artritis reumatoide se ha presentado como lo hacen los brotes epidémicos; sin embargo, debe quedar claro que la artritis reumatoide no es una enfermedad contagiosa que se pueda transmitir directamente de persona a persona.

Hormonas femeninas.- De manera general los estrógenos pueden ejercer una cierta protección frente a la artritis reumatoide, se ha constatado que tanto el consumo de anticonceptivos como el embarazo disminuyen el riesgo de que se desarrolle la enfermedad e incluso reducen o retrasan sus manifestaciones. En cambio, en el período posterior al parto y en la menopausia, cuando la actividad de estas hormonas disminuye, ocurre lo contrario.

Tabaquismo y estrés.- Estadísticamente existe una relación entre el hábito de fumar y el estrés, habiendo mayor riesgo de desarrollar artritis reumatoide, al

mismo tiempo, en las personas que presentan una predisposición genética (Álvarez, Lario Bonifacio;, 2011).

Obesidad y tipo de alimentación.- Se ha demostrado que la artritis reumatoide es más frecuente en personas obesas. Sin embargo, no se tiene una evidencia sobre alguna dieta en particular que tenga un efecto sobre el riesgo o el pronóstico de la enfermedad; se cree que probablemente las dietas ricas en pescado azul contribuyan a disminuir la intensidad de la inflamación articular y que una alimentación sana en general resulte beneficiosa en la prevención de esta enfermedad (Romero, Manuel., 2010).

Factores socioeconómicos.- Es sabido que el estatus socioeconómico influye en el curso de la enfermedad, pero este también podría determinar un incremento en el riesgo de desarrollar la misma. Es notorio que existe una asociación inversa entre el nivel de educación formal y el nivel socioeconómico definido por la actividad laboral y el riesgo de desarrollar artritis reumatoide.

Sílice.- La exposición a este tipo de cristales es un factor de riesgo de artritis reumatoide bien definido, está presente en la industria minera, de construcción, cerámicas, vidrio, agricultura, sectores de electrónica y se ha señalado que duplica el riesgo de artritis reumatoide en un análisis ajustado por exposición al tabaco (Ruiz, V., Torino, E., 2012).

Respuesta inmunológica

El antígeno provoca una respuesta inmune en el huésped, de la misma se deriva una reacción inflamatoria. La sinovitis reumatoidea se ha caracterizado por una actividad inmunológica persistente; la célula predominante e infiltrante es el Linfocito T (marcadores de la actividad en la superficie CD4 y CD8); los Linfocitos B también infiltran y se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos (policlonales y FR) y macrófagos activados (Bastante, Teresa).

La defensa inmune está mediada por dos sistemas complementarios, el sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo. La inmunidad innata está totalmente dirigida hacia respuestas inmediatas a amenazas que se encuentran generalmente en el ambiente. Por el contrario, la inmunidad adaptativa se ocupa fundamentalmente del desarrollo a largo plazo de defensa y memoria hacia

amenazas que nos podemos encontrar repetidamente. Los dos sistemas inmunes interactúan para formar un eficiente sistema global de defensa inmune.

Representación esquemática de los sistemas inmunes innata y adaptativo.

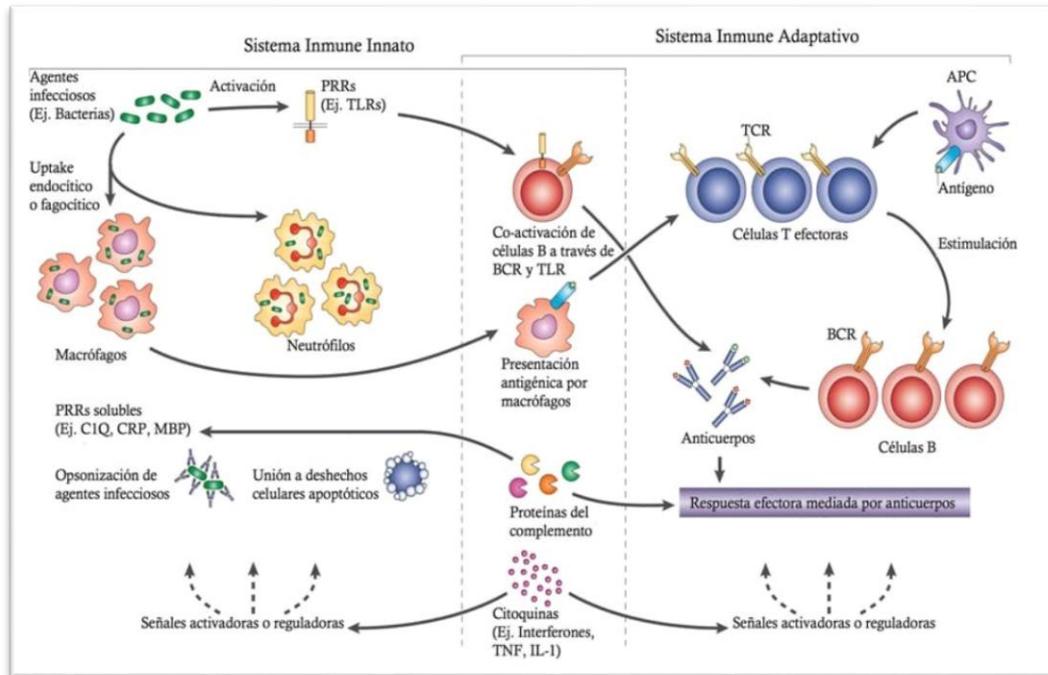


Gráfico 10: Fuente Orozco, Tesis Doctoral Universidad de Granada Diciembre 2007.

Los mecanismos del sistema inmune innato implican a respuestas inmediatas y no específicas frente a agentes infecciosos externos. En ellos se incluyen funciones celulares como fagocitosis y endocitosis por parte de macrófagos y neutrófilos; sin embargo, se incluyen en aquel proceso otros actores como:

Células Dendríticas (DC).- Son células responsables de presentar a los Linfocitos T antígenos extraños como DNA o RNA de bacterias. Además pueden producir mediadores inmunes proinflamatorios y contribuir en complicaciones de la artritis reumatoide.

NK.- Su número se incrementa y conjuntamente a ellas la producción de citoquinas proinflamatorias.

PMN.- Se encuentran en altas cantidades en articulaciones afectadas y contribuyen al daño articular por la secreción de metaloproteínas, radicales de oxígeno y de óxido nítrico y quimioquinas que atraen a otras células.

Macrófagos (Ø).- Producen citoquinas proinflamatorias al ser activados por moléculas extrañas o anormales reconocidas por los TLR 2, 3, 4.

Mastocitos.- Se encuentran aumentadas en las sinoviales, aquellas generan citoquinas proinflamatorias y otros mediadores de la inflamación.

Fibroblastos.- Inhiben la apoptosis de los linfocitos, incrementan la secreción de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, enzimas que inducen el desarrollo de inflamación y la formación del pannus, dando origen a erosión del hueso y quitando el soporte al cartílago.

Complemento.- Los anticuerpos, el factor reumatoide, y varios complejos inmunes activan el sistema del complemento, con la generación de múltiples subfactores como el C5a, excelente anafilotoxina que atrae y activa PMN.

Citoquinas.- Muchas participan en los procesos inflamatorios de la artritis reumatoide. La principal es el TNF- α producido por monocitos, estos se caracterizan por un efecto citotóxico y estimulan la producción de IL-6, IL-8 incrementando el proceso inflamatorio.

Micropartículas.- Son vesículas funcionalmente activas derivadas de plaquetas, PMN y linfocitos T, están abundantemente en el líquido sinovial de las articulaciones afectadas en la artritis reumatoide.

Los mecanismos del sistema inmune adaptativo suponen la implementación de receptores que están relacionados por su actividad frente a antígenos específicos, como el receptor de la célula T y receptores de inmunoglobulinas en las células B.

Subpoblaciones de Linfocitos T CD4.- Los Th1 son protagonistas de daño articular que desencadenan los procesos inflamatorios, por ende estos linfocitos se

encuentran en grandes cantidades en el tejido sinovial, tienen efecto nocivo por la interacción entre monocitos, fibroblastos y su capacidad de introducir la producción de citoquinas proinflamatorias, en especial de TNF- α , IL-1 e IL-6. Las células Th 17 intervienen activamente en el proceso inflamatorio articular de la artritis reumatoide con la producción de IL-17.

Daño del hueso en artritis reumatoide

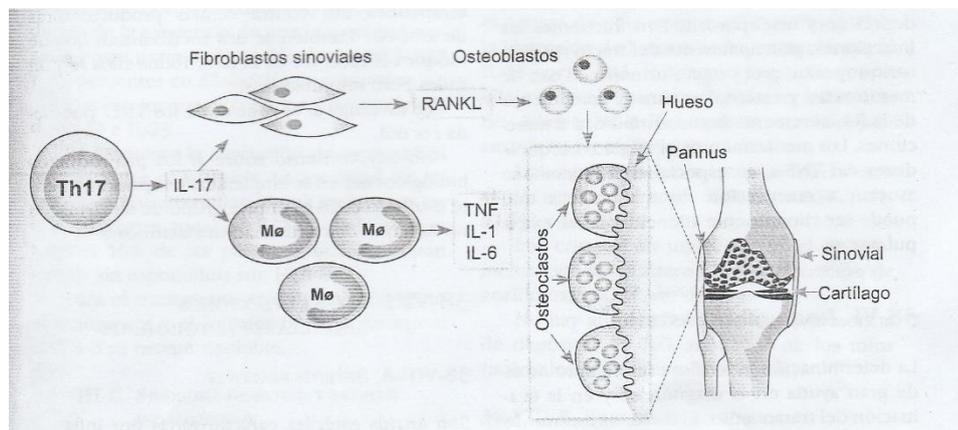


Gráfico 11: La IL-17 inducen en los fibroblastos la producción del factor RANKL y en los Monocitos la de citoquinas que hacen que los osteoblastos se transformen en osteoclastos que destruyan al hueso. *Tomado y modificado* Takayanagi H. Reviews Rheumatology – dec, 2009.

Linfocitos T regeneradores.- En el líquido sinovial están aumentados y su acción debería ser favorable, pero no lo es por anomalía en su funcionamiento (Hayashi, Ren, S., 2011).

Mecanismos que provocan la activación de células T sinoviales en AR.

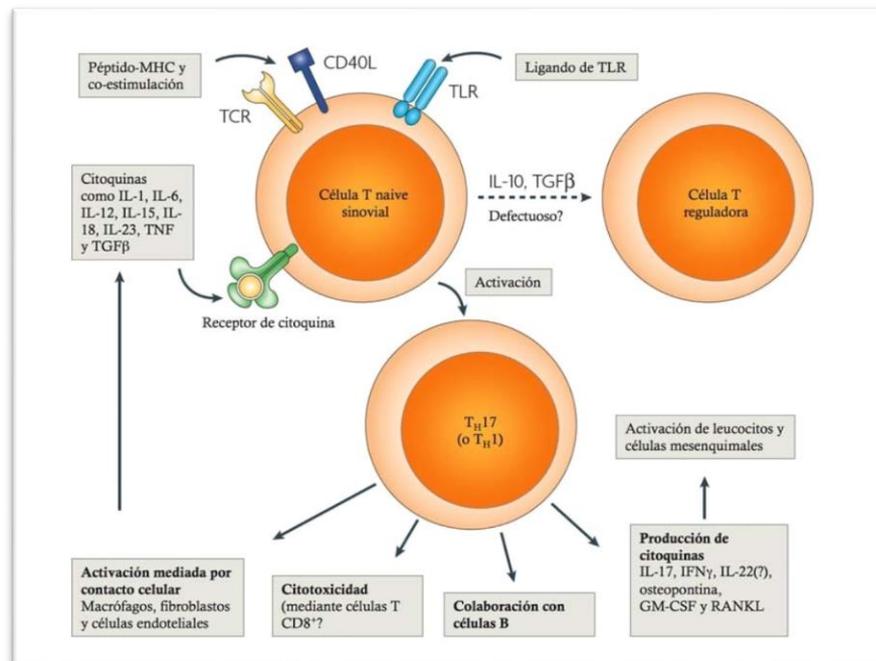


Gráfico 12: Fuente.- Orozco, Tesis Doctoral Universidad de Granada Diciembre-2007.

Linfocitos B.- Participan activamente en la producción de varios anticuerpos anormales, es muy frecuente encontrar en la sangre de los pacientes con artritis reumatoide anticuerpos de clases IgM e IgG. Los autoanticuerpos más frecuentes son:

1.- Ac IgM dirigidos contra la fracción Fc de las inmunoglobulinas IgG que se conocen como factor reumatoide y que se pueden encontrar en enfermedades autoinmunes, infecciosas crónicas e inclusive en individuos sanos.

2.- Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados (Anti-CCP) están dirigidos contra fragmentos de proteínas de la sinovial en los cuales los residuos de arginina han sido sustituidos por citrulina, una forma deaminada de la arginina, por aquello las proteínas se constituyen como antigénicas. Este cambio se debe a la acción de una enzima como lo es la peptidil arginina deaminasa o PAD aquella que se expresa en la sinovial de los pacientes con

artritis reumatoide, los anticuerpos se presentan antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, por lo cual se convierten en un factor importante de predicción.

3.- Anticuerpos IgG dirigidos contra la glucosa-6fosfato isomerasa, y que participa en el daño a la sinovial (Rojas W. , Inmunología de Rojas, 2012).

Inmunidad Innata – Inmunidad Adquirida

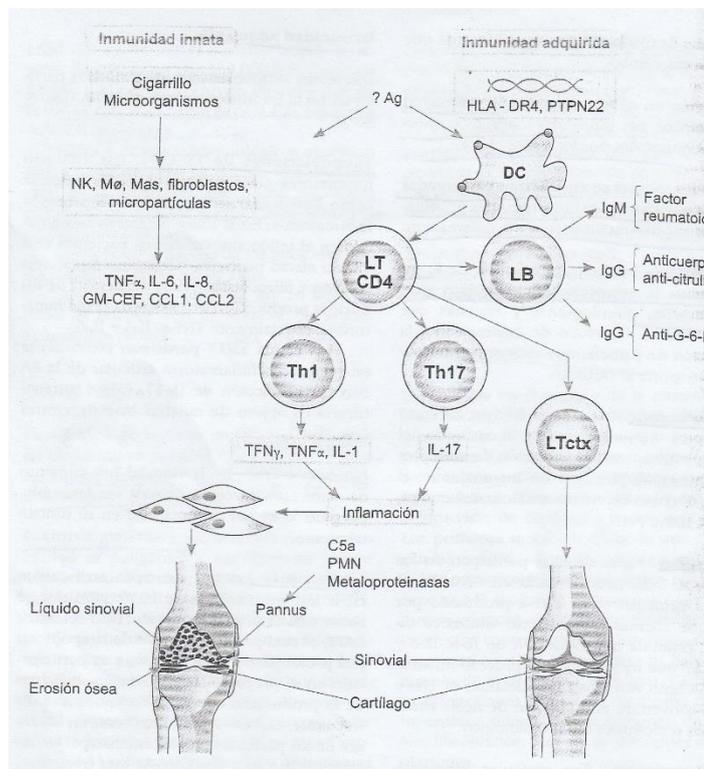


Gráfico 13: (Rojas, W. 2012)

Reacción inflamatoria

Los polimorfonucleares atraviesan el endotelio y migran hacia el tejido sinovial, donde fagocitan los complejos inmunes y liberan enzimas lisosómicas que perpetúan la respuesta inflamatoria. En un huésped susceptible, la inflamación sinovial puede ser iniciada por mecanismos no antígeno específicos de la inmunidad innata que, posteriormente derivarían en respuestas autoinmunes de la inmunidad adaptativa, mantenida por antígenos articulares o sistémicos.

En el desarrollo de la inflamación de la artritis reumatoide se distinguen tres fases:

Primera fase: Inflamación sinovial y perisinovial. Caracterizada por:

- Edema del estroma sinovial
- Proliferación de células sinoviales
- Gran infiltración de células redondas
- Exudado fibrinoso en la superficie sinovial
- Daño de pequeños vasos
- Microfocos de necrosis.

Segunda fase: proliferación o desarrollo de pannus

- Si la inflamación persiste se desarrolla un tejido granulador, exuberante, llamado pannus. El daño del cartílago y de los tejidos vecinos (cápsula, tendones, ligamentos y hueso) se produce por dos mecanismos:
 - Desarrollo de tejido granulador con destrucción directa del cartílago articular.
 - Liberación de enzimas lisosomales de sinoviocitos, polimorfonucleares y macrófagos.

Tercera fase: fibrosis y anquilosis

1. En ella se produce deformación e inmovilidad articular. El tejido granulador se convierte en tejido fibroso. La desaparición del cartílago articular y fibrosis del espacio articular conducen a la inmovilización articular (anquilosis). Son características las deformaciones en ráfaga de los dedos de las manos en esta etapa (Burgos , Roxana., 2006).

2.4.6.4 CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide se clasifica de acuerdo al tiempo de evolución, a pesar de no estar muy bien definido, en cuatro niveles: Inicio, Grave/Leve, Tardía, Pseudo-polimiálgica.

1. Artritis Reumatoide de inicio (ARI): No hay consenso sobre el tiempo de evolución que define la artritis reumatoide "de inicio", "temprana", "precoz", etc. Podemos considerar "AR de inicio" aquella que se encuentra dentro de los 2 primeros años de evolución.

2. Artritis Reumatoide Grave/Leve: Las dos características que más influyen en la categorización inicial entre enfermedad grave y enfermedad leve, y por tanto en la decisión terapéutica, son la presencia o no de erosiones y el número de articulaciones tumefactas.

3. Artritis Reumatoide tardía: Se considera aquella artritis reumatoide que no tiene actividad inflamatoria y presenta una destrucción completa de las articulaciones. Clínicamente se caracteriza por dolor articular ante mínimos esfuerzos o en reposo, deformidades articulares, atrofia muscular importante, gran incapacidad funcional y demostración radiográfica de importante destrucción articular (erosiones, subluxaciones y anquilosis).

4. Artritis Reumatoide Pseudo-polimiálgica: Comprende a la enfermedad que aparece en pacientes mayores de 60 años y que se caracteriza por el comienzo brusco de los síntomas, que afectan fundamentalmente a articulaciones proximales (hombros y caderas), así como a rodillas y carpos. Se acompaña de importante rigidez matinal, Factor Reumatoide negativo y un aumento marcado de los reactantes de fase aguda. No suele desarrollar erosiones y en general el pronóstico es bueno, pudiendo remitir espontáneamente en 6-24 meses (Burgos , Roxana., 2006).

2.4.6.5 MANIFESTACIONES CLINICAS

La artritis reumatoide es una enfermedad heterogénea, la misma que puede presentar una amplia gama de signos y síntomas (Tabla 2), no siendo ninguno de ellos específico de la enfermedad. El período de inicio de la patología es sumamente variable, aunque algunos patrones de comienzo son más o menos característicos. En la mayoría de los casos, los primeros síntomas que se perciben con claridad son la tumefacción, el dolor y la rigidez matutina, que denotan la existencia de un proceso inflamatorio. Por lo general, afectan las articulaciones periféricas y de forma común a pequeñas articulaciones de manos (metacarpofalángicas e interfalángicas proximales) y pies (metatarsfalángicas e interfalángicas proximales), respetando característicamente las articulaciones interfalángicas distales, columna dorsal y lumbar, a pesar de que pueden afectar cualquier articulación sinovial del cuerpo, además se manifiestan intensificando a lo largo de semanas o meses.

Tabla 2: Manifestaciones Articulares de la Artritis Reumatoide

SÍNTOMAS
<ul style="list-style-type: none">• Inflación de las articulaciones• Dolor• Rigidez matutina• Deformidad• Cansancio• Malestar• Fiebre• Pérdida de peso• Depresión
CARACTERÍSTICAS ARTICULARES
<ul style="list-style-type: none">• Blandas al tacto• Engrosamiento sinovial• Efusión (al principio)• Eritema (al principio)• Dificultad de movimientos• Anquilosis• Subluxación
DISTRIBUCIÓN
<ul style="list-style-type: none">• Simétrica

- Distal, más comúnmente que proximal
 - PIF, MCF/MTP, muñeca /tobillo más comúnmente que codo/rodilla, hombro/cadera.
- PIF= articulación proximal interfalángica, MCF= articulación metacarpofalángica, MTP= articulación metatarsofalángica.

Fuente: (Orozco , G., 2007)

Manifestaciones Articulares

Las manifestaciones articulares son el resultado de la inflamación articular y de las lesiones que ésta origina a medio y largo plazo. Las más importantes y características de la enfermedad son: la tumefacción, el dolor y la rigidez matutina. No obstante, también cabe mencionar otras que no siempre están presentes o bien no suelen resultar tan pronunciadas, como el ligero calentamiento en la piel que recubre las articulaciones afectadas o, más raramente, el enrojecimiento de la zona.

Tabla 3: Manifestaciones Articulares

Artritis
Artralgias
Debilidad muscular
Rigidez matutina
Erosiones y destrucción articular
Deformidad articular
Subluxación articular
Limitación articular

Fuente: Ruiz, V., Universidad de Barcelona

La tumefacción articular.- Un propio reflejo de la inflamación se suele advertirse a simple vista, debido al incremento del diámetro o volumen de la articulación afectada. Esto ocurre cuando la inflamación se localiza en los nudillos, las muñecas, los tobillos o los codos, cada una de ellas bien expuestas y visibles. Sin embargo, la tumefacción de las articulaciones profundas, como la cadera, o la de aquellas que están recubiertas por un grueso manto muscular, como los hombros, no se puede apreciar a simple vista.

El dolor.- Síntoma más molesto y acusado en las personas con artritis reumatoide, se manifiesta con mayor intensidad al moverse o intentarlo mover la articulación afectada, pero también cuando se ejerce una presión sobre ésta, como ocurre al tocarla o al apoyarla sobre una superficie dura. El dolor continúa con el estado de la enfermedad: disminuye o desaparece en los períodos de calma y se intensifica durante las exacerbaciones sintomáticas y en las fases avanzadas (Pastor, María de los Ángeles., 2014).

La rigidez matutina.- Consiste en una notoria dificultad para mover la articulación afectada tras el reposo nocturno. En general, persiste durante unas cuantas horas, con un mínimo de 30 minutos. A veces es leve y se percibe sólo como una tirantez, mientras que en otras ocasiones puede ser tan pronunciada que impida realizar cualquier tipo de movimiento con la parte del cuerpo correspondiente (por ejemplo, cerrar el puño). Paradójicamente, el movimiento y el ejercicio suelen aliviarla (Romero, Manuel., 2010).

Manifestaciones Extra-articulares

La manifestación extra-articular más frecuente son los nódulos reumatoideos, presentes en un 10% y 25% de los pacientes, generalmente se presentan en zonas particulares expuestas a roce y presiones mecánicas, aunque pueden aparecer en distintos órganos. Así, existen múltiples manifestaciones extra-articulares que pueden aparecer a través del tiempo. En menor proporción pueden observarse otras manifestaciones como: oculares, pleuropulmonares, neurológicas, cardíacas, hematológicas, vasculíticas.

Tabla 4: Manifestaciones extra-articulares de la Artritis Reumatoide

<p>Cutáneas Nódulos reumatoideos Vasculitis</p> <p>Oftalmológicas Queratoconjuntivitis sicca Escleritis Episcleritis Queratitis Coroiditis Vasculitis de la retina Edema de mácula</p> <p>Cardíacas</p>	<p>Pleuropulmonares Derrame pleural Enfermedad intersticial pulmonar Bronquitis obliterante Nódulos reumatoideos pulmonares</p> <p>Neurológicas Mononeuritis Pinzamientos de raíces nerviosas</p> <p>Hematológico Anemia Trombocitosis Leucocitosis</p>
--	--

Pericarditis Miocarditis Valvulopatías	Vascular Vasculitis Amiloidosis
--	---

Fuente: Ruiz, V., Universidad de Barcelona

2.4.6.6 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

En 1987 fueron revisados los criterios diagnósticos de Artritis Reumatoide formulados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR), siendo positivo de AR el encontrar al menos 4 criterios presentes de los 7 durante las últimas 6 semanas. Estos criterios demuestran una sensibilidad del 91 - 94% y especificidad del 89%.

Tabla 5: Criterios de diagnóstico de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología:

Criterio	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones, durante al menos una hora antes de la mejora máxima.
2. Artritis en tres o más articulaciones	Al menos tres articulaciones con hinchazón de tejido blando o fluido detectado por un médico. Las 14 posibles áreas son PIF, MCF, MPT, muñeca, codo, rodilla y tobillo, izquierdo o derecho.
3. Artritis de manos	Inflamación en las manos una área en articulación de muñeca, PIF o MCF.
4. Artritis simétrica	Implementación simultánea de las mismas áreas (como se define en el 2) en ambos lados del cuerpo.
5. Nódulos reumatoideos	Nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas, en zonas de los extensores, o en regiones yuxtaarticulares.
6. Factor reumatoide positivo	Niveles anormales del factor reumatoide en suero.
7. Cambios radiológicos	Cambios radiológicos típicos de la AR en radiografías posteroanteriores de mano y muñeca, que deben incluir erosiones o descalcificaciones óseas inequívocas localizadas en adyacentes a las articulaciones afectadas.

Fuente: Clegg DO, Ward JR. Diagnostic criteria in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol Suppl. 1987; 65:3-11. (Sánchez, J., 2012)

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, sus características son poliartritis lenta progresiva con tendencia a la simetría, rigidez matinal, edema articular fusiforme en etapas iniciales.

Existe discusión sobre la verdadera utilidad de los criterios revisados en 1987, ya que son de mucha utilidad para detectar pacientes con artritis reumatoide establecida, pero es necesario recalcar la existencia de una artritis reumatoide temprana, por aquella razón se realizó una nueva revisión y se obtuvo los nuevos criterios ACR/ EULAR 2010.

Tabla 6: Nuevos Criterios de la Artritis Reumatoide

CRITERIO	PUNTAJE
A. Criterio articular	0 – 5
1 Articulación grande	0
2 – 10 Articulaciones grandes	1
1 – 3 Articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	2
3 – 10 Articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	3
4 > 10 Articulaciones (al menos una pequeña)	5
B. Serología (al menos 1 prueba es necesaria para clasificación)	0 – 3
FR y ACPA negativos	0
FR y ACPA positivos en bajos títulos	2
FR y ACPA positivos en altos títulos	3
C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 prueba es necesaria para clasificar)	0 – 1
PCR y VSG normales	0
PCR y VSG anormales	1
D. Duración de los síntomas	0 – 1
< Semanas	0
≥ Semanas	1

Fuente: (Gómez, A., 2011)

Interpretación del cuadro: la confirmación definitiva de Artritis Reumatoidea es en base a la confirmación de sinovitis en al menos 1 articulación, en ausencia de otras alternativas diagnósticas y un puntaje de 6 ó mayor.

DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico adecuado de la Artritis Reumatoidea siempre se debe tener en consideración los aspectos clínicos y la ayuda de pruebas de imagen y de laboratorio, con lo cual se consigue una gran certeza en el diagnóstico. Se puede considerar los criterios clínicos del ACR de 1987, donde prevalecen más de 4 positivos de los 7 criterios, y están presentes al menos por seis semanas, es positivo para Artritis Reumatoide establecida, o según los criterios nuevos de

Artritis Reumatoidea Temprana donde más de 6 puntos es positivo, son una gran ayuda para una mejor categorización de la enfermedad. En laboratorio es muy importante tener Factor Reumatoide y Anti CCP positivos, aunque el FR no es específico, pero tiene alta sensibilidad y permite enfocar mejor a los pacientes en su tratamiento.

En algunos casos, los síntomas se instauran muy rápidamente, son de gran intensidad y se acompañan de fiebre y escalofríos, confundiendo con la fiebre reumática, artritis infecciosa y las producidas por depósito de micro cristales. Otras veces, el comienzo es monoarticular, de forma que la artritis permanece aislada en una sola articulación durante semanas, meses o años antes que se generalice.

El diagnóstico de la artritis reumatoide puede resultar difícil en las primeras etapas de la enfermedad porque los síntomas pueden ser muy leves y no se detectan alteraciones en los rayos X ni en los exámenes de sangre. Además del examen físico y la historia médica completa, los procedimientos para diagnosticar la artritis reumatoide pueden incluir los siguientes:

- Rayos X.- Examen de diagnóstico que utiliza rayos invisibles de energía electromagnética para producir imágenes de los tejidos internos, los huesos y los órganos en una placa.
- Aspiración de la articulación.- Consiste en extraer una muestra del líquido de la bolsa inflamada para descartar que la causa pueda ser gota o una infección.
- Biopsia (del tejido de los nódulos).- Procedimiento en el que se extraen muestras de tejido (con una aguja o durante la cirugía) del cuerpo para examinarlas con un microscopio con el fin de determinar si existen células cancerosas o anormales.
- Exámenes de sangre (para detectar ciertos anticuerpos, llamados factor reumatoide, y otros indicadores de artritis reumatoide) (Burgos, R., 2006).

FACTORES PRONÓSTICOS DE SEVERIDAD

Se ha definido factores pronósticos negativos de severidad para la destrucción articular progresiva, a través del análisis del área clínica de los pacientes y de anomalías de Laboratorio y radiológicas. Desafortunadamente, ninguno de ellos es lo suficiente fiable para decisión terapéutica. Por aquello, la evolución periódica de la actividad de la enfermedad y la respuesta a los fármacos es crucial para el tratamiento exitoso de la artritis reumatoide a largo plazo.

Tabla 7: Factores pronósticos de severidad

- Presencia de autoanticuerpos (FR y anti-CCP)
- Presencia de alelos de epitopo compartido
- Desarrollo temprano de erosiones articulares
- Número elevado de articulaciones afectadas
- Incapacidad temprana
- Edad de comienzo avanzada
- Presencia de manifestaciones extra-articulares

Fuente: (Orozco , G., 2007).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Osteoartritis
- Fiebre reumática
- Artritis reactiva
- Artritis infecciosa
- Artritis gotoso
- Artritis psoriásica
- Lupus eritematoso sistémico

2.4.6.7 EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Marcadores inmunológicos:

Factor reumatoide: En el 80% de los casos se detecta con el factor reumatoide. Su presencia multiplica por 40 el riesgo de aparición futura de una artritis reumatoide en individuos sin artritis. La presencia de FR en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR pero su ausencia no lo excluye, tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad. Puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas de la artritis.

Anticuerpos anticitrulina: Especificidad entre 90 y 96%. Los anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) puede preceder en años a la enfermedad y se relaciona con su pronóstico evolutivo. Debe solicitarse determinación de anti-CCP en la evaluación del paciente con artritis de comienzo reciente.

Reactantes de fase aguda: VSG y PCR.

En los reactantes de fase aguda se reflejan la presencia e intensidad de un proceso inflamatorio pero no son específicos de la AR, son determinaciones que aparecen o varían su concentración en más de un 25% en presencia de un proceso inflamatorio, independientemente de la causa y no tienen valor en el diagnóstico de la AR (Paulus, 1999; van Leeuwen, 1997).

La VSG corresponde a la medición del tiempo que tardan los glóbulos en depositarse en el fondo de un tubo de ensayo. Este parámetro suele estar aumentado en las personas que padecen un proceso inflamatorio o infeccioso crónico, y por la misma razón suele estarlo en las personas con artritis reumatoide.

La PCR es un parámetro indicador de la actividad inflamatoria que refleja la fase aguda de la inflamación. La determinación de sus niveles se emplea sobre todo en el seguimiento de la enfermedad y la evolución de la respuesta al tratamiento, aunque cave recalcar que sus valores son normales en una tercera parte de los pacientes con artritis reumatoide.

Estudios de diagnóstico por imagen:

Radiografía simple de manos y pies: Se observan erosiones en un 15-30% al inicio de la enfermedad, incrementándose progresivamente con el paso de los años. Por lo general muestra tumefacción de tejidos blandos y osteoporosis precoces.

Resonancia magnética: Técnica más sensible que la radiografía para detectar las erosiones.

Ultrasonografía: Mide grado de inflamación y el volumen del tejido inflamado (Romero, Manuel., 2010).

2.4.6.8 TRATAMIENTO

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica con causas y mecanismos de producción complejos y no suficientemente conocidos, por lo cual no es de extrañar que su tratamiento sea igualmente complejo y prolongado.

Lamentablemente, el tratamiento disponible en la actualidad no permite curar la enfermedad, aunque sí aliviar de manera notable la intensidad de las manifestaciones, reducir o incluso frenar la actividad inflamatoria y prevenir las secuelas de las fases avanzadas.

Tabla 8: Principales Mediadores Terapéuticos

<i>Principales Mediadores Terapéuticos</i>
Terapia no farmacológica Educación al paciente y consejos sobre estilos de vida Reposo y ejercicio físico Fisioterapia Dispositivos ortopédicos
Terapia farmacológica Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos Corticoides Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) Protectores gástricos

Cirugía

Artroscopia Sinovectomía Artroplastia

Fuente: (Romero, Manuel., 2010).

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA: Cumple un papel muy importante en el tratamiento de la artritis reumatoide, porque ayuda a que la persona afectada se sienta mejor y disfrute de una mejor calidad de vida. Es muy claro que ningún caso la terapia no farmacológica puede sustituir a la farmacológica, que es la que puede modificar el curso de la enfermedad y, por lo tanto, constituye el pilar fundamental del tratamiento de la artritis reumatoide. La terapia no farmacológica incluye un amplísimo abanico de recomendaciones generales y terapias complementarias con objetivos tan variados como adaptar los hábitos de vida a las capacidades del paciente, aliviar y /o saber convivir con el dolor, mejorar la flexibilidad de las articulaciones o sentirse con más energía y optimismo.

Educación al paciente y familia: El paciente y su familia deben tener conocimiento sobre la artritis reumatoide, y lo más importante es entender que no tiene cura. Deben ser informados además de las posibles ventajas y efectos secundarios de las medicaciones que vamos a indicar, así como de la necesidad de introducir cambios en su estilo de vida y medidas de protección articular, con el fin de mantener una razonable calidad de vida. La comprensión de estos hechos le ayudará a desarrollar estrategias para adaptarse a las limitaciones que van a conllevar su enfermedad.

- Seguir una dieta sana.
- No fumar.
- Dormir un mínimo de ocho horas diarias.
- Realizar un ejercicio físico aeróbico moderado (30 minutos, tres veces por semana).
- Moderación en el consumo de bebidas alcohólicas.
- Evitar, dentro de lo posible, las actividades laborales o de ocio que conlleven un esfuerzo físico que sea demasiado intenso o sostenido.

Fisioterapia: Disminuyen en lo posible, el grado de incapacidad física y se hacen más necesarios con el paso de los años, a medida que se acentúa el daño articular. La finalidad de la terapia física es mejorar la fuerza, resistencia y el arco de movimiento articular, facilitando con ello las actividades cotidianas, de la vida. Disminuir la restricción articular con masajes, modificarla postura o la termoterapia.

Dieta: Mantener una dieta apropiada y controlar la obesidad (Romero, Manuel., 2010).

2.5 HIPÓTESIS:

La determinación y monitoreo de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en un Rango de 0 a 20 U/ml incide el desarrollo de Artritis Reumatoide.

2.6 SEÑALAMIENTO DE VARIABLES DE LA HIPOTESIS:

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados

VARIABLE DEPENDIENTE:

Artritis Reumatoide.

CAPÍTULO III

3 MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.1 PARADIGMA CUALI-CUANTITATIVO

El presente trabajo de investigación tuvo un enfoque cuali-cuantitativo debido a que se maneja una gran cantidad de datos como son: número de pacientes, cuadros estadísticos, pasteles, porcentaje de pacientes con artritis reumatoide, datos estadísticos por asociación de las variables y cualitativo porque se describió los criterios predisponentes que producen la patología.

3.1.2 PARADIGMA CRÍTICO – PROPOSITIVO

Se encontró dentro del paradigma crítico-propositivo con un predominio del enfoque cualitativo porque se inició una búsqueda de los factores que causan este problema, junto con la mejor prueba de diagnóstico, identificando las posibles soluciones comprometidas al beneficio de la población, ya que por medio de los exámenes de laboratorio y las encuestas, se estableció resultados que nos orientaron a la comprobación de la hipótesis.

3.2 MODALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación presenta la siguiente modalidad:

CAMPO, porque la investigación determinó los criterios de diagnóstico para el desarrollo de artritis reumatoide mediante encuestas.

LABORATORIO, porque mediante los conocimientos teórico-prácticos adquiridos en la especialidad de laboratorio clínico se realizó exámenes a los pacientes con sintomatología de artritis reumatoide para determinar la presencia de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados mediante la técnica de ELISA que identifica anticuerpos en sangre siendo un método de mucha sensibilidad.

BIBLIOGRAFICA: porque las fuentes escritas sirvieron de base para construir el marco teórico y definir la metodología de la investigación.

3.3 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación fue descriptiva de corte transversal porque se pudo observar la realidad de cada uno de los pacientes en un período de tiempo determinado.

Nivel Exploratorio

La investigación fue exploratoria debido a que relacionamos la clínica de los pacientes y la relación con la presencia de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados y de esta manera se logró determinar la incidencia de esta patología.

Nivel Descriptivo

La investigación realizada acerca de artritis reumatoide producida por la presencia de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados requirió de vastos conocimientos para determinar la patología y brindar a los pacientes medidas de prevención, diagnóstico y a la vez alternativas de solución con la finalidad de mejorar la salud y reducir los índices epidemiológicos causados por esta patología. Por cuanto se basa en el estudio de criterios y síntomas así como también de los factores predisponentes por los cuales generó la enfermedad el paciente.

Asociación de Variables

En el trabajo investigativo se asoció la variable independiente y la dependiente; la variable independiente presentada en esta investigación es Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados y la variable dependiente la Artritis Reumatoide.

Al asociar las variables conocemos los diversos métodos que existen para la determinación de Artritis Reumatoide así como también los factores predisponentes para adquirir dicha enfermedad, las múltiples consecuencias que nos produciría al no ser tratada a tiempo.

3.4 POBLACION Y MUESTRA

La población en estudio fue 51 pacientes con sintomatología de Artritis Reumatoide atendidos en el Laboratorio Clínico DEXAMED, durante el período de investigación.

Tabla 10: **VARIABLE INDEPENDIENTE:** ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS

CONTEXTUALIZACIÓN	CATEGORIAS	INDICADORES	ITEMS BÁSICOS	TÉCNICA E INSTRUMENTO
<p>Son una clase de autoanticuerpos dirigidos contra una o más proteínas del propio individuo, el principal epítipo que reconocen estos anticuerpos es la filagrina, y existe reactividad cruzada entre estos anticuerpos y los factores antiqueratina y antiperinuclear.</p>	<p>Elevado nivel de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados</p> <p>Nivel normal de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados</p>	<p>Número de pacientes con alto nivel Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados</p> <p>Número de pacientes con niveles normales de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados</p>	<p>Cuántos pacientes presentan alto nivel de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados?</p> <p>Cuál es el número de pacientes con niveles normales de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados?</p>	<p>Registro o cuaderno de notas del Laboratorio</p>

3.6 PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Tabla 11: Plan de recolección de información

PREGUNTAS BÁSICAS	EXPLICACIÓN
Para qué se realizó la investigación?	Para alcanzar el objetivo de la investigación que fue: Determinar y monitorear Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados y su influencia en el diagnóstico de Artritis Reumatoide en pacientes atendidos en el Laboratorio Clínico Dexamed.
¿A quiénes?	A pacientes con sintomatología de Artritis Reumatoide que acuden al Laboratorio Clínico DEXAMED.
¿Sobre qué aspectos?	Correlación de sensibilidad de la prueba.
¿Cómo?	Mediante la determinación de prueba para Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados.
¿Cuándo?	En el período 2014 - 2015.
¿Dónde?	En el Laboratorio Clínico DEXAMED.
¿Cuántas veces?	En cada paciente se tomara una sola muestra de sangre por venopunción.
¿Quién investiga?	Egresada: ANA DEL CONSUELO VILLACRES ALTAMIRANO
¿Qué técnicas de recolección?	1. Encuesta 2. Técnicas para determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados.
¿Con qué instrumentos?	1. Cuestionario. 2.Registro de laboratorio

La aplicación de las encuestas se realizara en el momento previo a la toma de muestras de sangre. Se consignara códigos secuenciales a cada paciente omitiendo sus nombres.

3.6.1 TÉCNICAS DE LABORATORIO USADAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

PRUEBAS SEROLÓGICAS

El análisis serológico es una de las pruebas más utilizadas, consiste en una prueba sencilla, la misma que se lleva a cabo con una toma de muestra sanguínea mediante una punción venosa para la obtención de suero.

Existen diversos métodos para la determinación de anticuerpos entre ellos existe inmunoensayo enzimático (EIA) destinados a detectar anticuerpos ligados entre ellos:

- **Anticuerpos IgM:** Traducen el estado temporal de la actividad, son los primeros en aparecer luego de la infección alrededor de las 3 a 4 semanas y luego del tratamiento desaparecen rápidamente de 2 a 3 meses.
- **Anticuerpos IgA:** Indican infección activa con irritación de la mucosa, es similar a las inmunoglobulinas IgG pero desaparece de 3 a 4 semanas posterior al tratamiento.
- **Anticuerpos IgG:** Expresan la exposición antigua y se elevan 2 meses luego de la infección y 1 año posterior al tratamiento.

Este tipo de pruebas se utilizan comúnmente para verificar el diagnóstico y tratamiento o para corroborar los resultados de otros métodos de diagnóstico de artritis reumatoide.

Este examen se basa en la detección de anticuerpos específicos (Mosby, 2008).

LIMITACIONES

- Se pueden obtener resultados falsos negativos en niños, en jóvenes, ya que su sistema inmunitario es inmaduro o en adultos con deficiencias en su sistema inmunitario.
- Los resultados falsos positivos se obtienen a lo largo de la terapia ya que el título de anticuerpos desciende poco a poco.
- Las ventajas principales son su objetivo y específico diagnóstico para la identificación de la enfermedad.

TÉCNICA ELIZA PARA LA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LOS ANTICUERPOS TIPO IgG FRENTE A CYCLIC CITRULLINATE PEPTIDES (CCP) EN SUERO O PLASMA HUMANO

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

La determinación se basa en una reacción inmunológica indirecta ligada a enzimas con los pasos siguientes:

Los anticuerpos presentes en muestras positivas se ligan al antígeno revestido en la superficie de los dos pocillos de reacción formando un complejo antígeno-anticuerpo. Tras la incubación, un primer paso de lavado elimina las moléculas no ligadas y las moléculas ligadas no específicas. El conjugado de enzima añadido a continuación se liga al complejo anticuerpo-antígeno inmovilizado. Tras la incubación, un segundo paso de lavado elimina el conjugado de enzimas no ligado. La adición de la solución de sustrato de enzimas tiene como resultado la hidrólisis y el desarrollo de color durante la incubación. La intensidad del color azul guarda relación con la concentración del complejo anticuerpo-antígeno y puede medirse fotométricamente a 650 nm.

REACTIVOS Y MATERIAL PROVISTO EN EL KIT

24 ORG 301 ALEGRIA TEST STRIPS

VÁLIDO PARA 24 DETERMINACIONES

- Tira de prueba Alegria: Consta de doce módulos de 8 pocillos cada uno.
- Pocillos 1 y 2: Vacíos y sin revestimiento (pocillos para solución de muestras).
- Pocillos 3 y 4: Revestidos con el antígeno respectivo (pocillos de reacción).
- Pocillo 5: **Control**; amarillo; contiene anticuerpos específicos de prueba, PBS, ASB, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%.
- Pocillo 6: **Enzima conjugada**; rojo claro; contiene anticuerpos contra la IgG humanas, etiquetado ARP, PBS, ASB, detergente, conservante ProClin 0.05%.
- Pocillo 7: **Tapón de muestra**: amarillo, contiene PBS, ASB, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%.
- Pocillo 8: **TMB solución de sustrato**: 3,3', 5,5'- tetrametilbencidina.
- Pocillos de reacción: Recubiertas con antígeno purificado CCP peptides
- Código de producto de código de barras: **CCP hs.**

- Un frasco de **WASH** 1x20 ml solución de lavado; contiene Tris, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%; 50x concentrado.
- Un frasco de **SYSTEM FLUID** 1x2.5 ml el fluido del sistema; contiene ácido; 1000x concentrado.
- 1 Alegria: Instrucciones de uso; Alegria Mini CD.
- 1 certificado de control de calidad.

MATERIAL REQUERIDO PERO NO PROPORCIONADO POR EL KIT

- Mezclador Vortex
- Micropipetas con jeringas de un solo uso para 10µl
- Agua destilada o desionizada
- Probeta graduada para 1000 ml, 2500 ml
- Papel absorbente para retirar los excesos de los pozos de la microplaca
- Cronómetro

RECOLECCION DE LA MUESTRA Y PREPARACION

MUESTRAS: Sangre, suero o plasma en ayunas. La sangre se debe recoger en un tubo liso de venopunción de tapón rojo sin añadidos o anticoagulantes. Permita que la sangre coagule. Centrifugue el espécimen para separar el suero de las células.

Las muestras se pueden refrigerar entre 2-8°C. por un período máximo de cinco días. Si el espécimen no se puede probar dentro de este tiempo, la muestra se puede almacenar en las temperaturas de -20°C. Evite la repetida congelación y descongelación.

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

Antes de proceder con el análisis, colocar todos los reactivos y suero a temperatura ambiente.

Las tiras reactivas Alegria con tecnología SMC se usan con el equipo de diagnóstico Alegria.

1. De las láminas que cubren las cavidades 1 – 4 sólo deben ser retiradas la que cubren las tiras de pruebas requeridas.

No retire las láminas caracterizadas con un código de barras que cubren las actividades 5 – 8.

2. Pipetear 10 µl de muestra de paciente no diluida en el fondo de la cavidad 1.

3. Introduzca la tira en el Sys Tray. Coloque los Systrays cargados en la posición correcta en el equipo Alegria y comience la serie. Los siguientes pasos se realizarán de manera automática. La serie de prueba habrá terminado cuando el equipo comience a imprimir los resultados.

CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

Rango de medición

El intervalo de cálculo de este ensayo Alegria es 0 – 1000 ml

Límite de detección

Sensibilidad funcional 1 U/ml

Interpretación de resultados

Negativa <20 U/ml

Positiva >20 U/ml

RANGOS ESPERADOS DE VALORES

La presencia de anticuerpos **IgG frente a cyclic citrullinate** está confirmada cuando los niveles de suero excedan los **20 U/ml**.

3.7 PLAN DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN

Los resultados obtenidos mediante técnicas de laboratorio se van a introducir en una base de datos creada en Excel y a partir de ella se obtendrán estadísticas descriptivas (frecuencias y porcentajes) que permitirán realizar el análisis univariado que va a iniciar con el detalle de las características de la población de estudio y continua con una descripción de los resultados de las pruebas realizadas en los grupos de estudio.

Es la fase que permitirá analizar la información con el fin de obtener respuestas a las preguntas que se formularon en los instrumentos de investigación, a través de:

Revisión y Codificación de la Información.

Luego de aplicados los instrumentos para la recolección de datos fué necesario revisar la información para detectar errores, eliminar respuestas contradictorias y organizarla de manera más clara posible que permita facilitar su tabulación.

La codificación consistió en asignar un código a las diferentes alternativas de respuesta de cada pregunta a fin de que se facilite el proceso de su tabulación.

Tabulación de la Información

Éste proceso se realizó para conocer la frecuencia con la que se repiten los datos de la variable en cada una de las categorías y presentarlos en cuadros estadísticos, la misma que se efectuó de forma manual por tratarse de un número pequeño de datos.

Análisis de Datos

Una vez que se recopiló y tabuló la información fue necesario examinarla para presentar los resultados los mismos que proporcionan el respectivo análisis de acuerdo a la hipótesis formulada.

Interpretación.

La interpretación de los resultados se elaboró bajo una síntesis de los mismos para poder hallar toda la información culminante que ayudó a dar la posible solución al problema objeto de estudio.

Se aplicó el CHI cuadrado con el fin de verificar la hipótesis presentada en la investigación y comprobar la relación que existe entre variables.

O = Frecuencias observadas

E = Frecuencias esperadas

$$x^2 = \left(\frac{(O - E)^2}{E} \right)$$

CAPÍTULO IV

4. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para recobrar la información necesaria se utilizó como instrumento la encuesta, misma que ha sido aplicada a 51 personas resultado del tamaño de la muestra obtenida de los pacientes atendidos por el laboratorio clínico “Dexamed” de la ciudad de Ambato.

Para la tabulación de la información conseguida mediante encuestas se utilizó la hoja de cálculo Microsoft Excel en su versión 2010 y los resultados se detallan a continuación.

4.2 INTERPRETACIÓN DE DATOS

Encuesta aplicada a pacientes atendidos por el laboratorio clínico “Dexamed” de la ciudad de Ambato.

Tabla N.12 Género.

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
Válidos	Hombres	6	11,76
	Mujeres	45	88,24
	TOTAL	51	100,00

Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Gráfico N.14



Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: 6 pacientes encuestados que representan el 11,76% resultan ser hombres, mientras que 45 pacientes que representan el 88,23 % resultan ser mujeres.

Interpretación: Se puede deducir que el total de los pacientes encuestados, la mayor parte resultan ser de género femenino (mujeres) teniendo mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad.

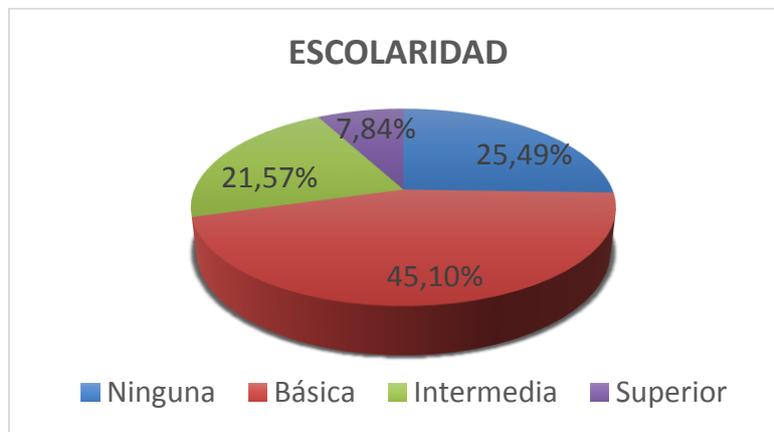
Tabla N.13 Escolaridad.

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
Válidos	Ninguna	13	25,49
	Básica	23	45,10
	Intermedia	11	21,57
	Superior	4	7,84
	TOTAL	51	100,00

Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Gráfico N.15



Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: 13 pacientes encuestados que representan el 25,49% resultan no tener ningún nivel de estudio, 23 pacientes encuestados que representan el 45,10% tienen una instrucción básica, 11 pacientes encuestados que representan el 21,57% son de instrucción intermedia y 4 pacientes que representan el 7,84 % tienen instrucción superior.

Interpretación: Se puede notar que el mayor número de pacientes presentan algún nivel de instrucción académica, de tal manera que se pudo obtener mejor y de calidad la información obtenida en la encuesta.

Pregunta 1. ¿Presenta usted malestar general y dolor articular?

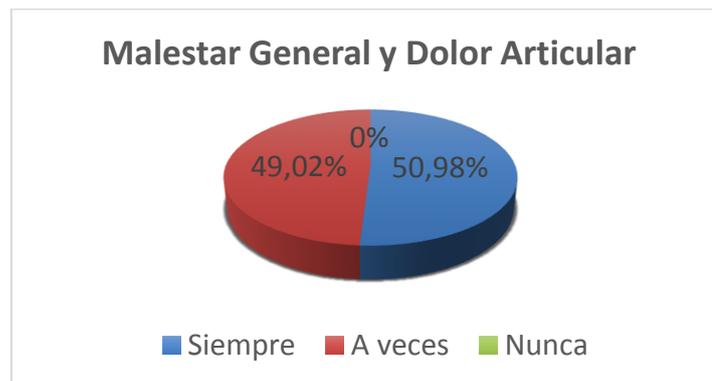
Tabla N.14 En qué grado afecta el malestar general y dolor articular.

		TOTAL	PORCENTAJE
Válidos	Siempre	26	50,98
	A veces	25	49,02
	Nunca	0	0,00
	TOTAL	51	100,00

Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Gráfico N.16



Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: 26 pacientes encuestados que representan el 50,98% afirman que siempre presentan malestar general y dolor articular, mientras que 25 pacientes que representan el 49,02% manifiestan que A veces y 0 pacientes, es decir el 0% nunca lo han manifestado.

Interpretación: Se puede inferir que del total de los pacientes encuestados el mayor porcentaje como lo es notable ha presentado malestar general y dolor articular, es decir, que son síntomas principales para el desarrollo de Artritis Reumatoide.

Pregunta 2. ¿Presenta usted Rigidez Matutina?

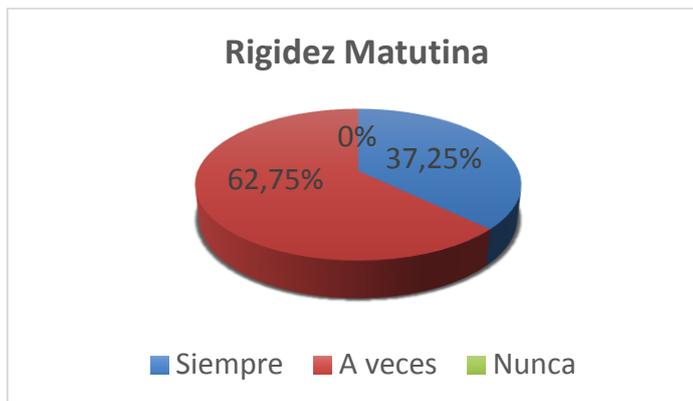
Tabla N.15 Cómo afecta la rigidez matutina.

		TOTAL	PORCENTAJE
Válidos	Siempre	19	37,25
	A veces	32	62,75
	Nunca	0	0,00
	TOTAL	51	100,00

Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Gráfico N.17



Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: 19 pacientes encuestados que representan el 37,25% si presentan siempre rigidez matutina, 32 pacientes encuestados que representan el 62,75% confirman que a veces se manifiesta dicho síntoma y 0 pacientes que por ende es el 0% no lo presentan.

Interpretación: Se puede deducir que del total de los pacientes encuestados el mayor porcentaje se expresa en que a veces está presente la rigidez matutina en los pacientes que pretenden un diagnóstico de Artritis Reumatoide

Pregunta 3. ¿Se ha manifestado en usted fatiga y fiebre?

Tabla N.16 Qué importancia tiene la presencia de fatiga y fiebre.

		TOTAL	PORCENTAJE
Válidos	Siempre	10	19,61
	A veces	38	74,51
	Nunca	3	5,88
	TOTAL	51	100,00

Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Gráfico N.18



Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: A 10 pacientes encuestados que representan el 19,61% si se les presenta siempre fatiga y fiebre, mientras que a 38 pacientes, es decir, el 74,51% solo a veces les presentan esta sintomatología y a 3 pacientes que representan el 5,88% nunca se ha manifestado fatiga ni fiebre.

Interpretación: Se puede notar que del total de pacientes encuestados la mayoría de ellos presentan fatiga y fiebre, cabe recalcar que se manifiestan estos síntomas en episodios ocasionales en los pacientes que forman parte del diagnóstico de Artritis Reumatoide.

Pregunta 4. ¿Ha disminuido usted de peso?

Tabla N.17 Existe pérdida de peso.

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
Válidos	Si	26	50,98
	No	25	49,02
TOTAL		51	100,00

Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Gráfico N.19



Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: 26 pacientes encuestados, es decir, el 50,98% confirman que han tenido una pérdida de peso un tanto notable, mientras que 25 pacientes encuestados que representan el 49,02% manifiestan que no han disminuido de peso.

Interpretación: Se puede deducir que la mayoría de pacientes encuestados ratifican la pérdida de peso, como se puede indicar que es una sintomatología que prevalece para el desarrollo de Artritis Reumatoide.

Pregunta 5. ¿Usted tiene deformación e hinchazón en manos, codos y articulaciones de extremidades inferiores?

Tabla N.18 Deformación e hinchazón en manos, codos y articulaciones de extremidades inferiores.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Válidos Si	44	86,27
No	7	13,73
TOTAL	51	100,00

Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Gráfico N.20



Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: 44 pacientes encuestados que representan el 86,27% si presentan deformación e hinchazón en manos, codos y articulaciones de extremidades inferiores, 7 pacientes no presentan dicha alteración.

Interpretación: Se puede deducir que la mayor parte de los pacientes encuestados manifiestan que en sus extremidades tanto superiores como inferiores hay deformación e hinchazón en manos, codos y articulaciones.

Pregunta 6. ¿Presenta usted erosiones en las articulaciones?

Tabla N.19 Presencia de erosiones en las articulaciones.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Válidos Si	7	13,73
No	44	86,27
TOTAL	51	100,00

Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Gráfico N.21



Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: A 7 pacientes encuestados que representan el 13,73%, manifiestan que muestran erosiones en las articulaciones de las manos y de los pies, mientras tanto que 44 pacientes, es decir el 86,27% no poseen erosiones en las articulaciones de sus extremidades.

Interpretación: Se puede notar que una pequeña parte de la población en estudio únicamente presenta diversas erosiones en las articulaciones ya sea mayormente en manos o en los pies que son menos común.

Pregunta 7. ¿Hace cuánto tiempo fue diagnosticado de Artritis Reumatoide?

Tabla N.20 Tiempo en el que fue diagnosticado de Artritis Reumatoide.

		TOTAL	PORCENTAJE
Válidos	Hace 2 - 4 a	1	1,96
	Hace 5 - 10 a	2	3,92
	No se me ha diag	48	94,12
	TOTAL	51	100,00

Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Gráfico N.22



Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: Un paciente encuestado, es decir, el 1,96% nos da a conocer que fue diagnosticado de Artritis Reumatoide entre los 2 y 4 años atrás, 2 pacientes encuestados que representan el 3,92% fueron diagnosticados de Artritis Reumatoide entre los 5 y 10 años atrás, 48 pacientes encuestados que corresponden al 94,12% no han sido diagnosticados de Artritis Reumatoide.

Interpretación: Se puede afirmar que la mayor parte de la población en estudio aún no se le ha diagnosticado de Artritis Reumatoide.

Pregunta 8. ¿Acude a un médico especialista para llevar el control de su enfermedad?

Tabla N.21 Cuantos pacientes acuden a un médico especialista.

		TOTAL	PORCENTAJE
Válidos	Siempre	21	41,18
	A veces	28	54,90
	Nunca	2	3,92
	TOTAL	51	100,00

Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Gráfico N.23



Fuente: Encuesta.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: A 21 pacientes encuestados que representan el 41,18% siempre acuden a un médico especialista, 28 pacientes encuestados, es decir, 54,90% recurren al médico especialista a veces y 2 pacientes que por ende es el 3,92% nunca requieren del médico especialista.

Interpretación: Se puede deducir que del total de los pacientes encuestados el mayor porcentaje se expresa en que a veces está presente la rigidez matutina en los pacientes que pretenden un diagnóstico de Artritis Reumatoide.

Resultados obtenidos de la determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en pacientes atendidos en el Laboratorio Clínico Dexamed.

Tabla N.22 Casos Positivos y Negativos.

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
Válidos	Positivos	3	5,88
	Negativos	48	94,11
	Total	51	100,00

Fuente: Registro del laboratorio – Cuaderno de notas.

Autor: Villacrés Ana

Gráfico N.24



Fuente: Registro del laboratorio – Cuaderno de notas.

Autor: Villacrés Ana.

Análisis: 3 pacientes encuestados que representan el 5,88% resultan ser positivos para el test de Anti-CCP, mientras que 48 pacientes que representan el 94,11 % resultan ser negativos para el test de Anti-CCP.

Interpretación: Se puede deducir que el total de los pacientes encuestados, la mayor parte resultan ser negativos al test realizado y en menor proporción positivos.

4.3 VERIFICACIÓN DE LA HIPOTESIS

Variable Independiente: Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados

Variable Dependiente: Artritis Reumatoide

Hipótesis Nula:

La determinación y monitoreo de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en rangos de 0 – 20 U/ml NO inciden en el desarrollo de artritis reumatoide.

Hipótesis Alterna:

La determinación y monitoreo de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en rangos de 0 – 20 U/ml SI inciden en el desarrollo de artritis reumatoide.

Nivel de Significación = 0.05

TABLA N.23 FRECUENCIAS OBSERVADAS

N	Alternativas	Categorías		Subtotal
		SI	NO	
4	Ha disminuido Ud. De peso?	26	25	51
5	Ud. Tiene deformación e hinchazón en manos, codos y articulaciones de extremidades inferiores?	44	7	51
	Subtotal	70	32	102

Autor: Villacrés Ana.

Fuente: Investigación de campo.

Determinación de los Grados de Libertad

$$G1 = (\text{filas} - 1) (\text{columnas} - 1)$$

$$G1 = (f - 1) (c - 1)$$

$$G1 = (2 - 1) (2 - 1)$$

$$G1 = (1) (1)$$

$$G1 = 1$$

Con 1 grado de libertad y un nivel de significancia del 0,05 se tiene un CHI CUADRADO TABULAR (X^2t) = 3,8415

Tabla N.24 CÁLCULO DEL CHI CUADRADO

Pregunta	Categoría	Frecuencias Observadas	Frecuencias Esperadas	(O-E)	(O-E) ²	(O-E) ² / E
4	SI	26	35	-9	81	2,31
4	NO	25	16	9	81	5,06
5	SI	44	35	9	81	2,31
5	NO	7	16	-9	81	5,06
Chi cuadrado						7,38

Autor: Villacrés Ana.

Fuente: Investigación de campo.

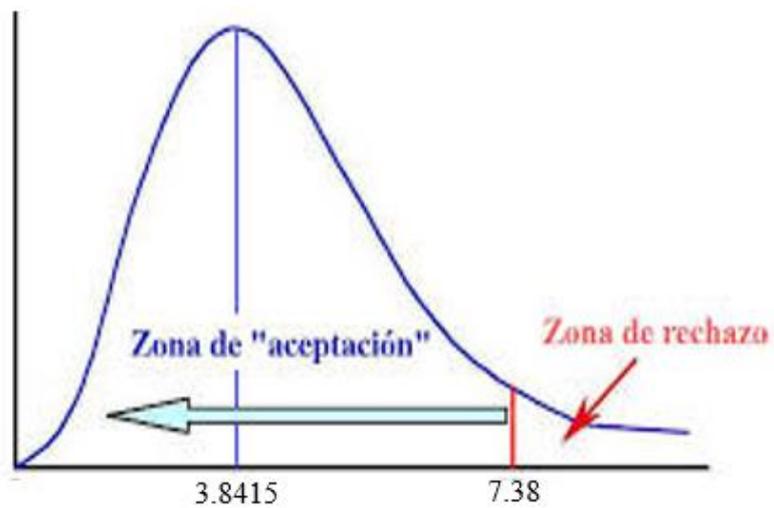
DECISIÓN:

Con 1 grado de libertad y un nivel de significancia del 0,05 se tiene un Chi Cuadrado Tabular de $X^2t = 3,8415$.

El Chi Cuadrado Calculado es: $X^2c = 7.38$ en el caso de las personas encuestadas, de acuerdo a las regiones planteadas X^2c es mayor que X^2t y se halla por lo tanto en la región de rechazo, es decir, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna que dice:

La determinación y monitoreo de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en rangos de 0 – 20 U/ml SI inciden en el desarrollo de artritis reumatoide.

Gráfico N.25 COMPROBACIÓN DE LA HIPOTESIS



Autor: Villacrés Ana.

Fuente: Investigación de campo.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

Una vez analizado e interpretado los resultados obtenidos al tabular cada una de las encuestas aplicadas a los pacientes atendidos en el Laboratorio Clínico Dexamed en la ciudad de Ambato en el proceso de investigación se concluye lo siguiente:

- Mediante la presente investigación se analizó los Anticuerpos Antipeptidos Cíclicos Citrulinados en rangos de 0-20 U/ml los mismos que si influyen en la determinación de artritis reumatoide, por lo cual la determinación de aquellos anticuerpos poseen mayor utilidad diagnóstica.
- Existe mayor prevalencia en los criterios de diagnóstico para determinar artritis reumatoide, debida a que 26 pacientes encuestados que corresponden a un 50,98% de la población en estudio posee deformación e hinchazón en manos, codos y articulaciones de las extremidades inferiores. Además, la sintomatología que prevalece en la mayoría de los pacientes es el malestar general, dolor articular y pérdida de peso.
- Al estudiar y analizar la artritis reumatoide en los pacientes que presentan dolores reumáticos se puede concluir que es una enfermedad crónica y progresiva con un curso variable, ya que desde su inicio puede producir incapacidad funcional e ir progresando a lo largo de su evolución, generando

destrucción, deformidad articular y puede llevar a un considerable grado de discapacidad.

- La mayoría de la población en estudio no se ha realizado antes el examen de determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados para el diagnóstico de artritis reumatoide, a pesar de manifestar la sintomatología y exponer algunos de los criterios de diagnóstico durante seis meses.

5.2 RECOMENDACIONES

En base a las conclusiones que se obtiene del presente trabajo se recomienda lo siguiente:

- Se debe usar como prueba inicial de elección para diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide la determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados, juntos con otras pruebas que comúnmente se realizan así como las reactantes de fase aguda (VSG, PCR), marcador inmunológico (FR) y estudios de diagnóstico por imagen (radiografía simple de manos y pies, resonancia magnética, ultrasonografía).
- Es necesario educar al paciente y familiares a que tengan conocimiento sobre la artritis reumatoide, y lo más importante es dar a conocer que no tiene cura. Se debería mencionar además que puede sufrir daño articular y por ende cambios en su estilo de vida, con el fin de mantener una razonable calidad de vida.
- Es importante la identificación oportuna de los síntomas y factores predisponentes/ o criterios de diagnóstico para reducir el índice de prevalencia de la artritis reumatoide tanto en jóvenes como en la población adulta, de esta manera se podría evitar que exista cambios en su estilo de vida.

- Implementar en el protocolo de diagnóstico la prueba de determinación de Anticuerpos Antipeptidos Cíclicos Citrulinados para pacientes con Artritis Reumatoide atendidos en el Laboratorio Clínico Dexamed con el fin de dar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

CAPÍTULO VI

6. PROPUESTA

6.1 TEMA

Implantación en el protocolo de diagnóstico la prueba de determinación de Anticuerpos Antipeptidos Cíclicos Citrulinados para pacientes con Artritis Reumatoide.

6.2 DATOS INFORMATIVOS

Institución ejecutora:	Laboratorio Clínico Dexamed
Provincia:	Tungurahua
Ciudad:	Ambato
Tiempo Estimado para la ejecución:	Abril 2015
Equipo Técnico responsable:	Investigador- Proponente. Jefe de personal de la institución
Beneficiarios	Pacientes atendidos en el laboratorio clínico Dexamed
Dirección:	Fernández 9 - 23 y Bolívar
Teléfono:	2825305
Costo:	100. ⁰⁰ dólares.

6.3 ANTECEDENTES DE LA PROPUESTA

El Laboratorio Clínico Dexamed se encuentra brindando sus servicios desde aproximadamente cuatro años, en el pedido o solicitud de análisis clínico no consta en serología ni en inmunología la determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados, por tal motivo se cree conveniente implementar en el protocolo de diagnóstico la prueba de determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados para pacientes con artritis reumatoide.

Con el fin de tener un conocimiento más amplio y fundamentar científicamente el contenido del proyecto, se remitió a una investigación en primera instancia bibliográfica de los métodos y pruebas diagnósticas utilizadas para determinar anticuerpos anti-CCP presentes en la artritis reumatoide.

Posteriormente se realizaron pruebas de laboratorio cuantitativas para determinar la presencia de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en los pacientes que acuden al laboratorio clínico Dexamed, sosteniendo la información científica mediante la encuesta realizada a los pacientes, corroborando que el método más sensible y objetivo para determinar anti-CCP en sangre.

6.4 JUSTIFICACIÓN

En la provincia de Tungurahua, en el cantón Ambato existe un desconocimiento por parte del personal médico sobre la existencia de una prueba mucho más específica y sensible para determinar Artritis Reumatoide por lo cual he creído necesario implementar en el protocolo de diagnóstico la realización de esta prueba en el Laboratorio Clínico Dexamed, institución que está a disposición de la población de su entorno y que tiene por objetivo brindar un servicio de calidad y calidez. El Laboratorio Clínico Dexamed no ha realizado investigaciones previas sobre temas relacionados con artritis reumatoide por lo cual la investigación aporta muchos conocimientos en esta área de salud.

La propuesta tiene trascendencia para toda la colectividad, puesto que se puede diagnosticar oportunamente la presencia de anticuerpos anti-CCP mediante la realización de las pruebas ELISA en suero. De ejecutarse la propuesta considero que

será de mucha utilidad para un diagnóstico oportuno de la patología y de gran ayuda al personal médico en el diagnóstico.

6.5 OBJETIVOS:

6.5.1 GENERAL:

Implementar en el protocolo diagnóstico la prueba de determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados para pacientes con artritis reumatoide.

6.5.2 ESPECÍFICOS:

- Mejorar la oferta de exámenes para los pacientes que acuden al Laboratorio Clínico Dexamed.
- Brindar servicios agregados a los médicos para un mejor diagnóstico y tratamiento.
- Modificar la solicitud de exámenes clínicos del Laboratorio Clínico Dexamed promoviendo la realización de la prueba de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados.

6.6 ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD:

La propuesta se considera viable puesto que se cuenta con el apoyo de la institución que esta presta a colaborar. Es factible debido a que ya se realizó una prueba piloto mediante la ejecución de la presente investigación donde se obtuvieron grandes beneficios para la institución como para los pacientes que acuden a la misma. La institución que apoyará a la propuesta cuenta con todo lo necesario para cumplir los objetivos planteados.

6.7 FUNDAMENTACIÓN

Los péptidos citrulinados con proteínas que están constituidas por residuos de citrulina, la misma que es un constituyente esencial de los determinantes antigénicos reconocidos por anticuerpos específicos en la artritis reumatoide.

IMPORTANCIA DEL EXAMEN

Es posible que el médico ordene análisis de determinación de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados en sangre si el paciente presenta síntomas como dolor articular, pérdida de peso, rigidez matutina, malestar general, erosiones en las articulaciones entre otras. También es posible que se ordene después que haya administrado algún tratamiento farmacológico con el fin de determinar el nivel de la inflamación.

6.8 METODOLOGÍA PLAN DE ACCIÓN

Plan de acción a realizar en el Laboratorio Clínico Dexamed
Tabla 25. Plan de acción.

FASES	METAS	ACTIVIDADES	RECURSOS	RESPONSABLE	RESULTADOS ESPERADOS	TIEMPO SEMANAS
CONVENIOS	Lograr el apoyo de la institución	Diálogo con el jefe del laboratorio clínico Dexamed	Humanos.	Investigador.	Aprobación del oficio enviado para el apoyo de la implementación en el protocolo de diagnóstico de la prueba de Anti-CCP	1 Semana
PLANIFICACIÓN	Reestructuración solicitud de exámenes. Realización Anti-CCP	Modificación de la solicitud de exámenes existentes. Compra de kits necesarios para el nuevo servicio	Humanos. Financieros.	Investigador Jefe financiero	Nuevo formato de solicitud de exámenes	2 Semana
EJECUCIÓN DE LA PROPUESTA	Promoción de los nuevos servicios ofertados en el área de laboratorio clínico	Brindar un nuevo servicio a los pacientes	Humanos. Financieros.	Investigador Caja	Afluencia de pacientes a realizarse análisis de laboratorio	3 Semana

Elaborado por: Villacrés Ana.

Fuente: Tutoría de trabajo

6.9 ADMINISTRACIÓN

La propuesta está administrada de la siguiente manera:

- Investigador: Villacrés Altamirano Ana del Consuelo.

Es el responsable de estructurar el nuevo formato para solicitud de análisis de laboratorio así como también poner en marcha todos los procedimientos que harán posible el cumplimiento de la misma.

6.10 PREVISIÓN DE LA EVALUACIÓN:

Tabla 26. Previsión de la evaluación.

1.- ¿Qué evaluar?	La implementación de un nuevo servicio en el área de laboratorio clínico Dexamed.
2.- ¿Por qué evaluar?	Porque es necesario conocer si los servicios implementados están siendo útiles en el diagnóstico clínico.
3.- ¿Para qué evaluar?	Para observar si el examen implementado en el laboratorio clínico es sensible para el diagnóstico de artritis reumatoide.
4.- ¿Con que criterios?	Se determinara con pertinencia, coherencia, efectividad, eficiencia, eficacia y responsabilidad.
5.- Indicadores	Incidencia de artritis reumatoide en pacientes de la provincia de Tungurahua
6.- ¿Quién evalúa?	Investigador: Ana Villacrés
7.- ¿Cuándo evaluar?	Abril 2015.
8.- ¿Cómo evaluar?	
9.- ¿Con que evaluar?	Número de pacientes atendidos

Elaborado por: Villacrés Ana.

Fuente: Tutoría de trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFÍA

- Abumohor, P. (2005). Inmología y Rematología, Sección de Medicina. *Interpretación del Laboratorio en Rematología*, 2.
- Abumohor, P. (2005). Interpretación en el Laboratorio de Reumatología. *Inmunóloga y Reumatóloga, Sección de Medicina*, 202-203.
- Baquero, Á. (2010). Papel del Péptido Cíclico Citrulinado (PCC) en el diagnóstico de Artritis Reumatoide. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. volumen 4, número 1, artículo 3 ., 19, 20, 21, 22.*
- Bastante, Teresa. (s.f.). *Amir Medicina*. Madrid: Marban Libros.
- Bukhari, M. (2001). Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide. *Sociedad Española de la Reumatología*. Recuperado el 12 de Enero de 2015, de http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Diagnostico/Menu3_Diagnostico_AR_III3.php
- Burgos , Roxana. (2006). Artritis Reumatoide. *Revista paceña de medicina familiar*, 62-63.
- Carballo, O. G. (2006). Anticuerpos Anti-péptidos Cíclicos Citrulinados (Anti-CCP) en Artritis Reumatoide. *Bioquímica y patología clínica vol.69*, 24 - 29.
- Cebada, Gisela. . (2007). *Bases geéticas de la artritis reumatoide: busqueda de nuevos marcadores genéticos de suceptilidad*. Granada: Tesis.
- Chalem, M. y. (1995). Anticuerpos Antinucleares PDF. *Acta médica colombiana*, 20, 159.
- Constitución de la República del Ecuador. (2008). *Constitción de la República del Ecuador 2008*. Quito: Aristos Arte gráfico.
- Contreras, M. (2009). Inmunopatogenia del Síndrome Antifosfolípido. *Revista Chilena - Reumatología/INmunología y Alergología*, 150.
- Dominguez, M. S.-J. (2011). *Correlación etre los Anticuerpos Anti Citrulinados Cíclicos (ANTI-CCP) y la severidad del daño radiológico en pacientes con Artritis Reumatoide del Hospital Militar que acudieron a consulta de reumatología entre enero y junio del 2003*. Chia: Tesis.
- García, A. (2006). *Temas de Bioética y Genoética*. Quito: Imprenta Téran.

- Gómez, A. (2011). *Nuevos Criterios de Clasificación de artritis reumatoide*. *Reumatol. Clin.*
- González, Martha. L. (2013). *Utilidad diagnóstica de anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados como prueba diagnóstica en pacientes con artritis reumatoide*. Cali, Colombia: Investigación científica.
- Houssay, Cingaloni., & Colaboradores. (2006). *Fisiología humana de Houssay 7ma Edición, Capítulo 11 - Inmunidad*. Buenos Aires, Argentina: El Ateneo.
- Jadue, N. (2007). Anticuerpos Anti-peptido Citrulinado Cíclico en Artritis Reumatoide, Artritis Psoriática y Otras Enfermedades. *Reumatología 2007*, 148,149.
- Jadue, Nicole. (2007). Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinado Cíclico en Artritis Reumatoide, Artritis Psoriática y Otras Enfermedades. *Reumatología 2007*, 143.
- Juanjo, B. (2015). Enfermedades autoinmunes. *VI Jornada de formación interhospitalaria del laboratorio clínico*, 8-9.
- Laporte, J. (2011). *Artritis Reumatoide. Una visión del presente y una mirada al futuro*. Barcelona: Micopy Impress Digital SL.
- Lipsky, P. (2001). *Rheumatoid Arthritis. Harrison's principles of internal medicine*. (15 th ed.). Chile: Mc Graw Hill.
- Menzano, V. (2014). Uso del laboratorio reumatológico. *Uso del laboratorio elisa.pdf*, 1-2.
- Ministerio de Salud Pública. (s.f.). *Ley Organica de Salud*. (D. P. Tungurahua, Ed.) Ambato, Tungurahua.
- Mosby. (2008). *Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio*. España: Traveessera de Gracia. Barcelona.
- Orozco , G. (2007). *Bases genéticas de la artritis reumatoide: búsqueda de nuevos marcadores genéticos de susceptibilidad*. Granada: CSIC.
- Pastor, María de los Ángeles. (2014). *Revista Psicológica Social. El papel del apoyo social en la experiencia del dolor crónico* (Vol. 19). Recuperado el 26 de Marzo de 2015, de <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1174/021347494763490250#abstract>
- Rodríguez, J. L. (10 de Julio de 2014).
- Rojas, Wiliam. (2012). *Inmunología de Rojas-Artritis treumatoide y otras artritis* (16 a ed.). Medellin, Colombia: CIB.

- Romero, Manuel. (2010). *Artritis Reumatoide Información para pacientes y familiares*. Madrid: SCP.
- Ruiz, V., Torino, E.: (2012). *Artritis Reumatoide y Tabaco*. Barcelona.
- Ruiz, Virginia., Esquide, Torino. (2012). *Efecto del tabaco sobre la actividad, discapacidad y daño radiológico en la artritis reumatoide y su relación con los marcadores serológicos de la enfermedad*. Barcelona: Tesis.
- Sánchez, J. (2012). *Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con artritis reumatoidea atendidos en consulta externa de reumatología del Hospital Quito N° 1 de la Policía Nacional, período enero-diciembre 2009*. . Quito: Tesis.
- Sánchez, María., Domínguez, Julia. (2011). *Correlación entre los Anticuerpos anti citrulinados cíclicos (Anti-CCP) y la severidad del daño radiológico en pacientes con Artritis Reumatoide del Hospital Militar que acudieron a consulta de reumatología entre enero y junio del 2003*. Chia: Tesis.
- Verónica Mezzano y Sergio Lacobelli. (2007). Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinado Cíclico. *Reumatología 2007. Universidad Católica de Chile*, 137,138.
- Zuniga, Andrés. E. (2008). Determinación del péptido cíclico citrulinado como. *Ediciones de la Fundación Càtedra Iberoamericana*, 16.

LINKOGRAFÍA

- Aguilera, R. (3 de Marzo de 2015). <http://www.scai.cl/node/29>. Obtenido de Inmunología Clínica ANCA.
- Castro, L. P. (2012). Enfermedades Autoinmunes_Formas clínicas, Diagnóstico y Tratamiento. *Enfermedades Autoinmunes*, 6-7. Obtenido de <http://www.smiba.org.ar/cursos%202012/Enfermedades%20Autoinmunes.pdf>
- Diario La Hora. (6 de Abril de 2008). *Noticias/showArtritis Reumatoide ataca en el país*. Obtenido de Artritis Reumatoide ataca en el país: http://www.lahora.com.ec/index.php/noticias/show/703798/-1/Artritis_reumatoide_ataca_en_el_pa%C3%ADs.html#.VRrNLI7Taa0
- Díez, J. L. (10 de Marzo de 2015). *lasalud.com*. Obtenido de [lasalud.com/profesionales/Inmunología](http://www.lasalud.com/profesionales/Inmunología): http://www.lasalud.com/profesionales/Inmunología_09/Inmuno_tema_2_2009_10.pdf

ElEconomista. (2013). *Artritis reumatoide, mal catastrófico*. México, USA: Global Network Content Services LLC, DBA Noticias Financieras LLC. Recuperado el 26 de Marzo de 2015, de <http://search.proquest.com/docview/1366492302/12ECD888DCDD45B3PQ/12?accountid=36765>

Godoy, C.A. (2002). Los ejercicios en el agua y el mejoramiento de la calidad de vida de los enfermos reumáticos. *EFDeportes.com, Revista Digital*, 44. Obtenido de <http://www.efdeportes.com/efd44/agua.htm>

Juanjo, B. (12 de 03 de 2015). [aebm.org/jornadas/autoinmunidad/](http://www.aebm.org/jornadas/autoinmunidad/). Obtenido de [aebm.org/jornadas/autoinmunidad/2.%20ENFERMEDADES%20AUTOINMUNES.pdf](http://www.aebm.org/jornadas/autoinmunidad/2.%20ENFERMEDADES%20AUTOINMUNES.pdf): <http://www.aebm.org/jornadas/autoinmunidad/2.%20ENFERMEDADES%20AUTOINMUNES.pdf>

Movyis, María. (2015). *Teriparatide: an unexpected adjunct for the treatment of a long-standing infected elbow prosthesis prevented arm amputation*. ILAR. Recuperado el 26 de MARZO de 2015, de <http://link.springer.com/journal/10067#page-2>

Sánchez, G. M. (2 de Marzo de 2015). <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541213705870?via=sd>. Obtenido de Protocolo diagnóstico de un paciente con anticuerpos anticardiolipina positivos.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS –BASES DE DATOS UTA

EBRARY: Álvarez, Lario Bonifacio;. (2011). *Rheumatoid Arthritis: Prevalence, Risk, Factors and Health Effects*. España: Nova Science Publishers, Inc. Recuperado el 4 de DICIEMBRE de 2014, de [site: ebrary.com/lib/utasp/docDetail/.action?docID=10140341&p00=artritis reumatoide](http://www.ebrary.com/lib/utasp/docDetail/.action?docID=10140341&p00=artritis_reumatoide)

PROQUEST: ElEconomista. (2013). *Artritis reumatoide, mal catastrófico*. México, USA: Global Network Content Services LLC, DBA Noticias Financieras LLC. Recuperado el 26 de Marzo de 2015, de <http://search.proquest.com/docview/1366492302/12ECD888DCDD45B3PQ/12?accountid=36765>

INFORMWORLD: Pastor, María de los Ángeles;. (2014). *Revista Psicológica Social. El papel del apoyo social en la experiencia del dolor crónico* (Vol. 19). Recuperado el 26 de Marzo de 2015, de <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1174/021347494763490250#abstract>

PROQUEST: Hayashi, Ren, S.;. (2011). *Regulatory T Cells in Arthritis*. Nova Science Publishers. Recuperado el 26 de Marzo de 2015, de ebrary.com/lib/uta/reader.action?docID=10654810&ppg?200

SPRINGER: Movyis, María;. (2015). *Teriparatide: an unexpected adjunct for the treatment of a long-standing infected elbow prosthesis prevented arm amputation*. ILAR. Recuperado el 26 de MARZO de 2015, de <http://link.springer.com/journal/10067#page-2>

ANEXOS

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO FACULTAD DE CIENCIA DE LA SALUD LABORATORIO CLINICO

FORMULARIO DE PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO

DETERMINACIÓN Y MONITOREO DE ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS Y SU INFLUENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO DEXAMED.

FECHA:.....

A quien corresponda:

Declaro, libre y voluntariamente, que mi nombre es:....., con número de cédula de Identidad....., y acepto participar en el Proyecto de Investigación Clínica que se realizará en el Laboratorio Clínico Dexamed.

OBJETIVO PRINCIPAL:

Determinar y monitorear Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados y su influencia en el diagnóstico de Artritis Reumatoide en pacientes atendidos en el laboratorio clínico Dexamed.

Entiendo que estaré sometido (a) a los siguientes procedimientos:

- 1.- Examen Clínico
- 2.- Extracción de muestras sanguíneas mediante veno-punción.

Los cuales no determinan riesgos directos para mi salud, se me ha informado por medio de charlas muy explicativas y claras que soy libre de retirarme del estudio en el momento en el que yo así lo decida y estoy consciente de que puedo solicitar mayor información acerca del presente estudio si así lo deseo.

Nota.- Los datos prestados por los pacientes constan únicamente en el formulario dado que al ser información personal (nombre y número de cédula de identidad), esta no se publicará en los cuadros de resultados de estudio.

FIRMA:.....

Cédula de Identidad:.....

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIA DE LA SALUD
LABORATORIO CLINICO

Encuesta dirigida a pacientes con sintomatología de Artritis Reumatoide atendidos en el Laboratorio Clínico Dexamed.

INSTRUCTIVO:

- Procure ser lo más objetivo y veraz.
- Seleccione una de las alternativas que se propone.
- Marque con una X en el paréntesis la alternativa que usted elige.

DATOS GENERALES:

Fecha de la encuesta:.....

Nombre de la persona encuestada:.....

Edad:

Género: Hombre ()

Código:.....

Mujer ()

Dirección:.....

Ocupación:.....

Escolaridad:

Ninguna () Básica () Intermedia () Superior ()

DATOS ESPECÍFICOS:

1.- Presenta usted malestar general y dolor articular?

Siempre ()

A veces ()

Nunca ()

2.- Presenta usted rigidez matutina?

Siempre ()

A veces ()

Nunca ()

3.- Se ha manifestado en usted fatiga y fiebre?

Siempre ()

A veces ()

Nunca ()

LISTADO DE PACIENTES PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTI-CCP PARA
ARTRITIS REUMATOIDE

No	PACIENTE	EDAD	CODIGO DE MUESTRA	ANTI-CCP VR: 0-20 U/ml
1	María Carmelina Aldaz Vizcarra	72 años	01	8,1 U/ml
2	Augusta Lourdes Altamirano Guzmán	56 años	02	4,2 U/ml
3	Flor Amada Arboleda Alban	72 años	04	4,3 U/ml
4	Eufemia Armijos Gaibor	62 años	06	5,6 U/ml
5	Edison Eloy Bucheli Villagómez	63 años	07	6,1 U/ml
6	Martha Beatriz Cárdenas Jiménez	53 años	09	8,4 U/ml
7	Luis Armando Chagmana Palomino	68 años	10	5,5 U/ml
8	Juan Elías Cunalata Cunalata	59 años	13	5,8 U/ml
9	Dolores Delacruz	59 años	14	4,7 U/ml
10	Ana Elcira Díaz Viteri	76 años	15	5,5 U/ml
11	Luz Elizabeth Gavilánez Escobar	7a2 años	16	9,0 U/ml
12	María Angélica Gallo Cepeda	71 años	17	5,8 U/ml
13	Luz Enma Ibarra Robalino	70 años	19	4,4 U/ml
14	Judith Lozada Garcés	75 años	21	5,2 U/ml
15	María Dolores Macaquiza	65 años	22	9,5 U/ml
16	Marianita Mayorga	64 años	24	5,2 U/ml
17	Ligia Yolanda Pérez Merino	72 años	29	6,4 U/ml
18	María Alejandrina Pimbo Chango	60 años	30	5,8 U/ml
19	Elina Enriqueta Ramírez Guerrero	74 años	32	6,8 U/ml
20	Juana María Sandoval Mejía	58 años	35	7,0 U/ml
21	Carmen Elisa Soria Vasco	75 años	36	6,3 U/ml
22	María Amelia Tipantasig Cunalata	59 años	37	5,8 U/ml
23	Agustina Toscano	55 años	38	5,8 U/ml
24	María Natividad Toalombo Narváez	59 años	39	4,7 U/ml
25	Gonzalo Sergio Ulloa Flores	59 años	40	3,2 U/ml
26	María Dolores Chaglo	76 años	41	6,0 U/ml
27	Noé Gerardo Guerrero Guerrero	75 años	51	4,6 U/ml
28	Gladys Marina Ortiz Altamirano	66 años	52	4,3 U/ml
29	Nelly María Altamirano Freire	40 años	53	14,6 U/ml
30	Alicia Ortiz Altamirano	54 años	54	4,8 U/ml
31	Olga Susana Miranda	58 años	55	3,6 U/ml
32	María Elevación Ortiz Paredes	58 años	56	4,5 U/ml
33	María Gabriela Villacrés Altamirano	26 años	57	3,6 U/ml
34	María Inés Altamirano Freire	53 años	58	5,6 U/ml
35	Nancy Elizabeth Núñez Chimborazo	34 años	59	4,9 U/ml
36	Teresa de Jesús Freire Valencia	71 años	60	4,3 U/ml
37	Aida Lucila Villacrés Guerrero	75 años	61	3,3 U/ml
38	Mariana del Consuelo Altamirano Freire	45 años	62	4,1 U/ml
39	Luisa Mercedes Villacrés	41 años	63	7,5 U/ml

40	Mijail Geovanny Guerrero Ortiz	42 años	64	5,1 U/ml
41	María Martina Altamirano	53 años	65	4,8 U/ml
42	Jesús Aurora García	60 años	69	10,4 U/ml
43	Carmen Beatriz Álvarez Amores	78 años	71	4,5 U/ml
44	Ana Villacrés Altamirano	25 años	72	4,0 U/ml
45	Marcia Herlinda Aranda Villacis	24 años	73	4,7 U/ml
46	Clara Inés Villacis Espinosa	53 años	74	6,4 U/ml
47	Martha Cecilia Gómez	68 años	75	11,2 U/ml
48	Dayana Elizabeth Villegas	16 años	130	314,5 U/ml
49	Vilma Cordobilla	48 años	140	98,6 U/ml
50	Gabriela Cobo	25 años	141	6,5 U/ml
51	Lucy Quingaluisa	32 años	142	754,7 U/ml

Exámenes realizados por: Laboratorio de Especialidades Médicas Dr. Marcelo Ochoa Egas.

CERTIFICACIÓN DE PRUEBAS ANTI-CCP REALIZADAS

 Laboratorio de Especialidades Médicas

Dr. MSc Marcelo Ochoa-Egas
MÉDICO PATÓLOGO

TÍTULO DE ESPECIALISTA
Conferido por la Universidad Central del Ecuador
Médico patólogo - Profesor universitario U.C.

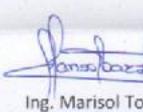
Ambato, 08 de Abril del 2015

CERTIFICADO

Por medio de la presente me permito CERTIFICAR que la Srta. Ana del Consuelo Villacrés Altamirano con C.I 1803643921, procesó el día 17 de Septiembre del 2014 en el Laboratorio de Especialidades Médicas del Dr. Marcelo Ochoa E., las pruebas de determinación de Anti _CCP para el proyecto de Investigación **DETERMINACION Y MONITOREO DE ANTICUERPOS ANTIPEPTIDOS CICLICOS CITRULINADOS Y SU INFLUENCIA EN EL DIAGNOSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO CLINICO DEXAMED.**

El portador de este certificado puede hacer uso del presente para fines Académicos.

Atentamente,

Ing. Marisol Toaza
ADMINISTRADORA DE LEM

SEGURIDAD Y PRECISION GARANTIZAN CALIDAD

AMBATO - MATRIZ: Castillo No. 04-58 y Sucre Edificio CLANTOUR 6to. Piso Oficina 601 - Telf: 2825587 - 2829674
LABORATORIO DE EMERGENCIAS: Fybeca Ficoa, Av Rodrigo Pachano y Los Guaytambos 5/N - Telf: 2420338
LABORATORIO MICROBIOLÓGICO: Av. Rodrigo Pachano Edificio Calera - Telf: 2427542 - EMERGENCIAS: 0999 909318
PUYO: Ceslao Marín y 27 de Febrero - Edificio C.C.C. - Telf: 2887790 / 0958881111 - e-mail: lem_ochoa@hotmail.com

TOMA DE MUESTRA



KIT ALEGRIA ANTI-CCP



PROCESAMIENTO EN EQUIPO ALEGRIA



ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO



ARTRITIS REUMATOIDE DE LARGA DURACIÓN



DEDOS EN CUELLO DE CISNE



NÓDULO REUMATOIDE

