



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA

**DETERMINACIÓN DE ANTIPÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO
EN MUJERES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL
DE LA POLICÍA DE QUITO 2013.**

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL
GRADO DE MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

MAESTRANTE

DRA. BIOQ-FARM. RELY MÓNICA REYES ROMERO

TUTOR

DR. JULIO PALOMEQUE MATOVELLE M. Sc.

GUAYAQUIL – ECUADOR

2014



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Esta Tesis cuya autoría corresponde al maestrante DRA. BIOQ.-FARM. RELY MÓNICA REYES ROMERO, ha sido aprobada, luego de su defensa pública, en la forma presente por el Tribunal Examinador de Grado, nominado por la Universidad de Guayaquil, como requisito previo para optar el Grado de Magíster en BIOQUÍMICA CLÍNICA.

Q.F. HÉCTOR NÚÑEZ ARANDA, M. Sc.
DECANO
PRESIDENTE TRIBUNAL

DR. WILSON POZO GUERRERO, PhD
MIEMBRO DEL TRIBUNAL
DELEGADO VICERRECTORADO ACADÉMICO

DR. JULIO RODRÍGUEZ ZURITA, M. Sc.
DOCENTE EXAMINADOR

DR. TOMÁS RODRÍGUEZ LEÓN, M. Sc.
DOCENTE EXAMINADOR

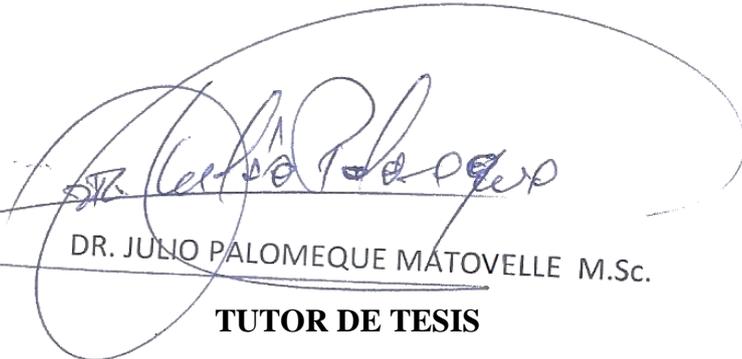
Ing. Nancy Vivar Cáceres
SECRETARIA ENCARGADA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

CERTIFICADO DEL TUTOR

EN MI CALIDAD DE TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE TESIS, PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, DE LA UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL, CERTIFICO:

QUE LA TESIS DE GRADO PRESENTADA POR LA DRA. BIOQ.- FARM. **RELY MÓNICA REYES ROMERO**, con cédula de ciudadanía N° **070192318-7**, titulada “**DETERMINACIÓN DE ANTIPÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO EN MUJERES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL DE LA POLICÍA DE QUITO 2013**”, ha sido revisada y corregida, por lo que autorizo su presentación.

Guayaquil, 8 de Enero 2015



DR. JULIO PALOMEQUE MATOVELLE M.Sc.
TUTOR DE TESIS

CERTIFICADO DE REVISIÓN DE LA REDACCIÓN Y ORTOGRAFIA.

Kelvin Humberto Paladines Tinoco, Licenciado en Ciencias de la Educación, Especialización Idioma Español y Literatura, Abogado de los Juzgados y Tribunales de la República, por medio de la presente tengo a bien CERTIFICAR:

Que he revisado la tesis elaborada por la Dra. Rely Mónica Reyes Romero, con número de cedula 070192318-7 previo a la obtención del título de **MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**, titulada: **“DETERMINACIÓN DE ANTIPÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO EN MUJERES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL DE LA POLICÍA DE QUITO 2013”**.

La tesis revisada ha sido escrita de acuerdo a las normas gramaticales vigentes de la lengua española.

Atentamente,



Lcdo. Kelvin Humberto Paladines Tinoco

No. Reg. Senescy 1011-08-818698

DEDICATORIA.

La presente memoria científica la dedico a mi familia quienes siempre me apoyaron; a mis padres, Pedro Reyes López, en especial, a mi madre querida, Genoveva Romero Vines, por su motivación, fortaleza y formación con los valores éticos, morales y espirituales para actuar con rectitud en mi procedimiento.

A mí querida hija Allison, como ejemplo para que logre alcanzar sus metas. A mi esposo Ángel y a mis hermanos: Richard, Jorge, Rene, Rubén, Ronald por motivarme a seguir adelante hasta alcanzar los objetivos propuestos.

AGRADECIMIENTO.

En primer lugar a Dios, ser supremo, por guiarme siempre en cada momento de mi vida y darme todos los recursos necesarios para cumplir satisfactoriamente mis metas propuestas.

A la Universidad de Guayaquil, particularmente a la Facultad de Ciencias Química, a sus dignísimas autoridades, organizadores de la Maestría de Bioquímica Clínica por permitirme cumplir mis objetivos planteados, a nivel personal y posgrado.

Al Dr. Julio Palomeque M. Sc., Asesor de Tesis, por orientarme con sus conocimientos en cada etapa del proyecto.

A las doctoras del Laboratorio del Hospital de la Policía de Quito, quienes a lo largo de esta investigación estuvieron dispuestas a colaborar y, brindarme todas las facilidades para este estudio.

De igual manera, dejo constancia de mi gratitud a todos los catedráticos facilitadores de la maestría, nacionales y extranjeros por participar sus sabios conocimientos.

Finalmente a todos y cada una de las personas, amigos y familiares que con sus conocimientos, consejos, apoyo y comentarios contribuyeron para que esta investigación culmine con éxito.

RESUMEN

El antipéptido cíclico citrulinado es una prueba de alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico temprano de artritis reumatoide, por lo que se realizó el análisis en pacientes para AR en el laboratorio, constituyéndose en una herramienta útil y prometedora como método de análisis para proporcionar a los pacientes los mejores resultados y calidad de vida. El **objetivo** principal de esta investigación fue determinar el antipéptido cíclico citrulinado en pacientes con artritis reumatoide. La detección del anticcp se logró mediante Elisa para AR con la finalidad que el médico dé el tratamiento a esta patología. El **método científico** que se utilizó para esta investigación fue observacional y descriptivo. El **universo**, fueron 83 pacientes estudiados derivados de los servicios de reumatología que acudieron a la consulta externa del Hospital de la Policía de Quito, del género femenino con edades comprendidas entre 20 – 55 años. De los 283 pacientes analizados para AR. El valor de muestra estudiada; representa 29.32% de pacientes derivados los servicios de reumatología del Hospital de la Policía de Quito. **La muestra** analizada fue extraída con criterio estadístico. Al revisar las historia clínicas se observó 47 pruebas positivas y 36 negativas para AR. De acuerdo a los valores de Cohorte dieron 56.63% positivos y 43.37% negativos. Se determinó un rango medio de 40.42% y un rango elevado de 51.57% de pacientes positivos con daño articular, con un coeficiente de desviación (CV) de 10.45%, acorde con la relación de precisión. En pacientes con tratamiento de fármacos antirreumáticos bajó el nivel de 36 u/ml en el mes de junio, a 0.21 u/ml en el mes de diciembre en el 2013. Según esta investigación, los pacientes positivos se realizaron los controles mensuales. En **conclusión**, los pacientes con AR del Hospital de la Policía de Quito reciben un tratamiento confiable controlando esta patología. Se recomienda a los pacientes con AR que se realicen un seguimiento mediante pruebas de laboratorio. Que se dé información al paciente que cuando más severa es la enfermedad más fuerte será el tratamiento, los mismos que tienen efectos secundarios. El estudio demostró que los anticcp son mucho más específicos que otras pruebas de laboratorio.

PALABRAS CLAVE:

ARTRITIS REUMATOIDE, ANTICCP, CITRULINA, PÉPTIDO, AUTOINMUNE.

SUMMARY

The cyclic citrullinated antipéptido is a test of high specificity and sensitivity in the early diagnosis of rheumatoid arthritis, so the analysis was performed on patients for AR in the laboratory, becoming a useful and promising tool as a method of analysis to provide patients the best results and quality of life. The main objective of this research was to determine the cyclic citrullinated antipéptido in patients with rheumatoid arthritis. AntiCCP detection was achieved by Elisa for AR in order to give medical treatment to this disease. The scientific method used for this research was observational and descriptive. The universe, 83 patients were derived from services attending the rheumatology outpatient Police Hospital in Quito, the female aged 20-55 years. Of the 283 patients analyzed for AR. The value of sample studied; represents 29.32% of patients referred rheumatology services Police Hospital in Quito. The analyzed sample was drawn on a statistical basis. In reviewing the clinical history 47 positive and 36 negative tests for AR was observed. According to the values of Cohort got 56.63% 43.37% positive and negative. Middle range of 40.42% and 51.57% higher range of positive patients with joint damage, with a coefficient of deviation (CV) of 10.45%, according to the ratio determined accurately. In patients with treatment antirheumatic drugs lowered the level of 36 u / ml in the month of June at 0.21 u / ml in the month of December in 2013. This study showed positive patients monthly checks were performed. In conclusion, patients with RA the Police Hospital in Quito receive a reliable treatment controlling this disease. It is recommended to patients with RA tracking are performed by laboratory tests. That information is given to the patient that the more severe the stronger the disease treatment, they have side effects. The study showed that antiCCP are much more specific than other laboratory tests.

KEYWORDS:

RHEUMATOID ARTHRITIS, ANTICCP, CITRULLINE, PEPTIDE, AUTOIMMUNE.



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO:

**“DETERMINACIÓN DE ANTIPÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO EN MUJERES
CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL DE LA POLICIA DE QUITO 2013”**

AUTOR:

**DRA. BIOQ.-FARM. RELY MÓNICA REYES
ROMERO**

TUTOR:

DR. JULIO PALOMEQUE MATOVELLE M.Sc.

REVISORES:

DR. JULIO PALOMEQUE MATOVELLE M.Sc.

INSTITUCIÓN:

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD:

CIENCIAS QUÍMICAS

CARRERA:

MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

FECHA DE PUBLICACIÓN:

No. DE PÁGS:

104 PÁGINAS

ÁREAS TEMÁTICAS:

**ARTRITIS REUMATOIDE Y ANÁLISIS CLÍNICO PARA DETERMINACIÓN DE ANTIPÉPTIDO
CÍCLICO CITRULINADO**

PALABRAS CLAVE:

ARTRITIS REUMATOIDE, ANTICCP, CITRULINA, PÉPTIDO, AUTOINMUNE

RESUMEN:

El antipéptido cíclico citrulinado es una prueba de alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico temprano de artritis reumatoide, por lo que se realizó el análisis en pacientes para AR en el laboratorio, constituyéndose en una herramienta útil y prometedora como método de análisis para proporcionar a los pacientes los mejores resultados y calidad de vida. El **objetivo** principal de esta investigación fue determinar el antipéptido cíclico citrulinado en pacientes con artritis reumatoide. La detección del anticcp se logró mediante Elisa para AR con la finalidad que el médico dé el tratamiento a esta patología. El **método científico** que se utilizó para esta investigación fue observacional y descriptivo. El **universo**, fueron 83 pacientes estudiados derivados de los servicios de reumatología que acudieron a la consulta externa del Hospital de la Policía de Quito, del género femenino con edades comprendidas entre 20 – 55 años. De los 283 pacientes analizados para AR. El valor de muestra estudiada; representa 29.32% de pacientes derivados los servicios de reumatología del Hospital de la Policía de Quito. **La muestra** analizada fue extraída con criterio estadístico. Al revisar las historia clínicas se observó 47 pruebas positivas y 36 negativas para AR. De acuerdo a los valores de Cohorte dieron 56.63% positivos y 43.37% negativos. Se determinó un rango medio de 40.42% y un rango elevado de 51.57% de pacientes positivos con daño articular, con un coeficiente de desviación (CV) de 10.45%, acorde con la relación de precisión. En pacientes con tratamiento de fármacos antirreumáticos bajó el nivel de 36 u/ml en el mes de junio, a 0.21 u/ml en el mes de diciembre en el 2013. Según esta investigación, los pacientes positivos se realizaron los controles mensuales. En **conclusión**, los pacientes con AR del Hospital de la Policía de Quito reciben un tratamiento confiable controlando esta patología. Se recomienda a los pacientes con AR que se realicen un seguimiento mediante pruebas de laboratorio. Que se dé información al paciente que cuando más severa es la enfermedad más fuerte será el tratamiento, los mismos que tienen efectos secundarios. El estudio demostró que los anticcp son mucho más específicos que otras pruebas de laboratorio.

No. DE REGISTRO (en base de datos):

No. DE CLASIFICACIÓN:

DIRECCIÓN URL (tesis en la web):

ADJUNTO PDF:

SÍ

NO

CONTACTO CON AUTOR:

Teléfono:

0982715971

E-mail:

rely_reyes@hotmail.com

CONTACTO EN LA
INSTITUCIÓN:

Nombre:

Sra. Rosemery Velasteguí López

Teléfono:

(04) 2293680

E-mail:

rosemery958@hotmail.com

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
1.1 OBJETIVOS.....	4
1.1.1 OBJETIVOS.....	4
1.1.2 OBJETIVO GENERAL.....	4
1.1.3 OBJETIVO ESPECÍFICOS.....	4
1.2 HIPÓTESIS	4
1.3 VARIABLES.....	4
2 MARCO TEÓRICO	5
2.1 ARTRITIS.....	5
2.1.1 ARTRITIS REUMATOIDE.....	5
2.1.2 FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	6
2.1.3 MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN.....	7
2.1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	10
2.1.5 ESTADO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN EL ECUADOR.....	12
2.1.6 CRITERIOS REVISADOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	13
2.1.7 MANIFESTACIONES ARTICULARES	14
2.1.9 TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	21
2.2 ANTIPÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO.....	29
2.2.1 UTILIDAD CLÍNICA.....	29
2.2.2 VALOR COMO MARCADOR DE SEVERIDAD.....	33
DEFINICIÓN DE PALABRAS CLAVE.....	34
3. MATERIALES Y MÉTODOS	36
3.1 MATERIALES.....	36
3.1.1 LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN.....	36
3.1.2 PERÍODO DE LA INVESTIGACIÓN.....	36

3.1.3 RECURSOS EMPLEADOS.....	36
3.1.4 UNIVERSO.....	37
3.1.5 MUESTRA.....	37
3.2 MÉTODOS.....	37
3.2.1 TIPOS DE INVESTIGACIÓN.....	37
3.2.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	37
3.2.3 TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN.....	37
4. RESULTADOS.....	41
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	53
5.1 CONCLUSIONES.....	53
5.2 RECOMENDACIONES.....	54
6. BIBLIOGRAFÍA.....	55
7. ANEXOS.....	60

INTRODUCCIÓN

“La Artritis Reumatoide es una enfermedad crónica, discapacitante, con una incidencia global entre 0.8% y 2.1%. Suele aparecer entre los 40 y los 60 años, afectando tres veces más a las mujeres que a los hombres, aunque se presenta también en jóvenes en forma de artritis juvenil.

Aunque afecta a todas las razas, se ha notado que las personas en África Subsahariana y la raza negra en el Caribe no manifiestan la enfermedad de una forma tan agresiva. La OMS reporta que aproximadamente 350 millones de personas sufren de AR alrededor del mundo, ocupando un puesto muy importante en la lista de enfermedades crónicas y que causan discapacidades graves, junto con las cardiopatías y dolor crónico secundario a trauma.

Según la sociedad española de Reumatología, la discapacidad secundaria fue una de las principales causas de ausencia laboral en ese país en el año 2008, y causa consecuencias económicas, tanto para las empresas que emplean a personas con AR como para los pacientes y los hospitales que los atienden varias veces durante el año. Una situación parecida se da en México, donde se estima que un millón y medio de personas sufren de alguna forma de artritis causando un alto consumo de recursos debido a las constantes consultas en los hospitales locales.

http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8728.pdf

Durante muchos años, el diagnóstico de laboratorio de artritis reumatoide se basó en la detección del factor reumatoide. Una nueva prueba que detecta anticuerpos para péptidos citrulinados llamados anti-CCP, ha demostrado una sensibilidad comparable, pero mayor especificidad que la prueba de factor reumatoide. Esta revisión del factor reumatoide y anti-CCP examina la utilidad de cada uno de los auto-anticuerpos en las pruebas de artritis reumatoide.

La artritis reumatoide puede ser difícil para diagnosticar, especialmente en los estadios tempranos de la enfermedad. En 1987, el Colegio Americano de Reumatología

estableció siete criterios para el diagnóstico de artritis reumatoide, cuatro de los cuales deben cumplirse para el diagnóstico. El único criterio basado en las pruebas de laboratorio es la detección de cantidades anormales en suero del factor reumatoide. Pruebas de factor reumatoide en el diagnóstico de artritis reumatoide han sido llevadas a cabo por más de cincuenta años. Desafortunadamente, la prueba de factor reumatoide no tiene una alta especificidad para la artritis reumatoide. Investigaciones pasadas se han enfocado en el desarrollo de otras pruebas que han incrementado la especificidad diagnóstica sobre la prueba del factor reumatoide. Tales investigaciones han llevado al desarrollo de péptidos anti-cíclicos citrulinados (anti-CCP), las cuales detectan la presencia de auto-anticuerpos anti-citrulinados encontrados en el suero de muchos pacientes con artritis reumatoide. El anti-CCP ha demostrado ser tan sensible como la prueba del factor reumatoide con una especificidad mucho mayor. Estudios también han indicado que los anti-CCP tienen mayor valor de predicción de la enfermedad y valor pronóstico que la prueba del factor reumatoide.

Los péptidos citrulinados son proteínas que contienen residuos de citrulina. La citrulina es un constituyente esencial de los determinantes antigénicos reconocidos por anticuerpos específicos en la AR. La citrulina es un aminoácido pos-traducciona, sintetizado a partir de la modificación de otros aminoácidos como la arginina mediante la intervención de la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD).

El principal objetivo de esta investigación es analizar las muestras de pacientes con o sin diagnóstico de artritis reumatoide de la consulta externa del Hospital de la Policía de Quito.

El paciente con artritis reumatoide de esta investigación se caracteriza por ser mujer, tiene alrededor de 20 – 55 años.

El conocimiento científico por la investigación sobre esta enfermedad crece día a día, incentivado por la frecuencia de casos de artritis reumatoide y una serie de enfermedades reumáticas ya que no solo se da en personas mayores sino también en jóvenes.

Para cumplir con el propósito de esta investigación he creído conveniente realizar cuidadosamente pruebas de laboratorio con anti CCP en suero sanguíneo de cada uno de los pacientes, teniendo la seguridad que estos resultados constituirán una excelente base de datos que se pondrá a consideración de los profesionales de la salud para conocer la incidencia de esta enfermedad y, se dé el tratamiento respectivo en nuestra población desarrollando así mi tesis para poder obtener el título de profesional de magister en Bioquímica Clínica.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de artritis reumatoide en mujeres mediante el análisis de la muestra con antipéptido cíclico citrulinado y la finalidad que se les dé el tratamiento requerido a los pacientes derivados de los servicios de reumatología que acuden al Hospital de la Policía de Quito.

1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar los parámetros de anti ccp en pacientes de 20 a 55 años.
2. Evaluar el anti ccp según el tipo de paciente.
3. Plan educativo para el cumplimiento del control médico.
4. Correlacionar el tiempo del diagnóstico con antipéptido cíclico citrulinado

1.2. HIPÓTESIS

Con los resultados obtenidos de las pruebas de anti CCP se establecerá una relación del grado de determinaciones en pacientes, mujeres de 20 a 55 años, con artritis reumatoide que acuden a la consulta externa del Hospital de la Policía de Quito.

1.3. VARIABLES.

- **Variable Independiente:** Artritis reumatoide
- **Variable Dependiente:** anti péptido cíclico citrulinado.
- **Variable Intervinientes:** Mujeres con AR

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ARTRITIS.

El término artritis sirve para designar la existencia de inflamación en alguna articulación. Cuando hablamos de artritis no nos referimos a una entidad única, pues existen más de 100 enfermedades diferentes que pueden causarla. Si afecta únicamente a una articulación se llama mono artritis, cuando son 2 o 3 recibe el nombre de oligoartritis y si afecta 4 o más simultáneamente, se denomina poli artritis. Puede producirse por muchas causas como un traumatismo ejercicio físico excesivo; también, por una infección, mecanismos de autoinmunidad o ser de origen desconocido. A veces tiene consecuencias graves y provoca dolor y pérdida de movilidad en la articulación afectada. En algunos casos, sobre todo en la poli artritis, impide una vida normal y dificulta de forma muy importante la movilidad de la persona afectada. El tratamiento puede realizarse con diversos fármacos, dependiendo de la causa y el tipo de artritis. No debe confundirse la artritis con la artrosis que es una enfermedad degenerativa y no inflamatoria que en ocasiones, sobre todo en la literatura anglosajona, se denomina osteoartritis, no siendo en realidad una artritis. **(E. Noain, J. Martínez de Morentin: Artropatía neuropática de hombre 7 de junio de 2013.)**

2.1.1 ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y multidiseminada de causa desconocida. Aunque existe una amplia gama de manifestaciones diseminadas en esta enfermedad, la alteración característica de la AR es una sinovitis inflamatoria persistente que por lo común afecta a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica.

El signo esencial de la enfermedad es la capacidad de la inflamación sinovial para producir una destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares, en fases posteriores.

A pesar de su potencial destructor, la evolución de la AR puede ser muy variable. Algunos pacientes pueden presentar únicamente un proceso oligoarticular de breve

duración y con lesiones articulares mínimas, mientras otros padecen una poliartritis progresiva e imparable que evoluciona hacia la aparición de deformidades articulares importantes.

http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8728.pdf

ETIOLOGÍA:

La artritis reumatoide se presenta con más frecuencia en personas con una especial predisposición, sin embargo no es una enfermedad hereditaria.

La causa es desconocida. Se han estudiado agentes infecciosos (bacterias, virus...) y aunque se han encontrado datos sugerentes en algunos casos, no hay evidencias que confirmen la implicación de uno en concreto. La artritis reumatoide no es contagiosa.

Se sabe que hay alteraciones del sistema inmunológico o de defensa del organismo. La inflamación que se produce en las articulaciones es la consecuencia de la invasión de la membrana sinovial por células inmunitarias que dañan la articulación. La capacidad de defensa ante infecciones es prácticamente normal en los pacientes con artritis reumatoide.

El clima y la humedad no tienen nada que ver con el desencadenamiento o mantenimiento de la artritis reumatoide. Sin embargo, es cierto que algunos cambios climáticos, y en particular cuando el tiempo va a empeorar, hacen que cualquier articulación dañada por ésta o por otra enfermedad sea más dolorosa.

http://www.ser.es/wiki/index.php/Artritis_reumatoide#Etiolog.C3.ADa_de_la_AR

2.1.2 FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

La artritis reumatoide es una enfermedad de origen multifactorial y secundaria a uno o varios factores que actúan en una población predispuesta. Entre los factores que pueden originar la enfermedad reumatoide destacan:

a) Factores genéticos

Herencia familiar: El 10% de los pacientes que padecen la enfermedad tienen un familiar de primer grado que también padece la enfermedad.

Además, en poblaciones no endogámicas, el 15% de los gemelos univitelinos padecen la enfermedad.

Sistema mayor de histocompatibilidad: Está establecido que un gen ha sido identificado y asociado a la susceptibilidad y severidad de la enfermedad; se trata de un locus del complejo mayor de histocompatibilidad ó HLA de clase II.

Podemos destacar: HLA DR4 en el norte de Europa y HLA DR1 en el sur de Europa, Epítipo compartido. Existe una secuencia conservada de aminoácidos que se asocia a la presencia de la enfermedad; esto se dedujo del estudio de los 14 alelos del DR4. Esta secuencia se denominó epítipo compartido. Esta misma secuencia se encontró en pacientes judíos ashkenazis con AR que eran DR1 y no DR4 positivos. Variantes alélicas de otros genes en el locus del TNF α .

b) Factores ambientales. Estos factores inciden sobre la base genética predispuesta para iniciar el proceso autoinmune de la enfermedad. Se apunta a agentes infecciosos que participarían como antígenos desencadenando la respuesta inmune, tales como virus (HTLV1, EBV, HSV, rubéola, Parvovirus B19...) o bacterias (distintas especies de micoplasma, Mycobacterias, Campylobacter, Yersinia, Salmonella...).

http://hera.urg/tesis_ugr/17915775.pdf

2.1.3 MECANISMO DE LA INFLAMACIÓN.

Sobre el endotelio vascular se produce vasodilatación, permeabilidad vascular y adhesión de leucocitos gracias a sustancias solubles proinflamatorias. Los leucocitos y plaquetas se rompen y liberan más mediadores proinflamatorios perpetuando el proceso inflamatorio. A su vez, la activación de la coagulación, la fibrinólisis y el sistema del complemento aumentan el proceso inflamatorio. En la inflamación crónica hay extravasación y migración de monocitos y linfocitos.

Las cininas son un grupo de proteasas que tras el proceso en cascada, desembocan en bradicinina que produce contracción del músculo liso y aumento de la permeabilidad vascular.

Mediadores lipídicos

Incluyen leucotrienos (LT), prostaglandinas (PGs), el factor activador de plaquetas (PAF) y lipoxinas (LP); todos son productos del metabolismo del ácido araquidónico. La enzima limitante es la ciclooxigenasa (COX) de la que existen 2 isoformas: la ciclooxigenasa 1 constitutiva implicada en la obtención de prostanoides para la homeostasis fisiológica; y, la ciclooxigenasa 2, inducida por el proceso inflamatorio.

Las prostaglandinas pueden tener acciones proinflamatorias (PGE₂) y antiinflamatorias (PGI₂); la diferencia radica en la síntesis de prostaglandinas sintetas características del proceso inflamatorio. Se producen en los macrófagos y linfocitos T y se unen a receptores específicos, como el receptor FP para la PGF₂ α . Sobre la COX actúan fármacos como los glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y paracetamol.

Los leucotrienos y lipoxinas son sintetizados por las lipooxigenasas. Son producidos por los neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Producen vasoconstricción y aumentan la permeabilidad vascular así como la adhesión de leucocitos al endotelio, jugando un papel fundamental en el proceso asmático.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

Es el mediador inflamatorio más importante en infecciones por bacterias gram negativas y responsable de muchas complicaciones en procesos inflamatorios, tanto agudos como crónicos. Se identificó en el suero de animales tratados con lipopolisacárido bacteriano; producía la necrosis de tumores; de ahí su denominación.

Estos receptores modulan de forma natural fundamentalmente al TNF α , de tal forma que el grado de inflamación articular depende de la concentración del receptor soluble y del TNF α .

Normalmente, el factor de necrosis tumoral se encuentra en forma de homotrómeros y los receptores transmembrana son monoméricos. La unión se puede producir tanto en la superficie celular como en el espacio extracelular.

<http://hera.ugr.es/tesisugr/17915776.pdf>

Cada factor de necrosis tumoral se puede unir a dos o más receptores de membrana para iniciar la transducción intracelular.

Cuando se produce en cantidades elevadas, se vierte al torrente sanguíneo y actúa como una hormona a varios niveles, produciendo fiebre (también por la IL-1) a través de la síntesis de PGs en el hipotálamo. En el hepatocito, aumentando la síntesis de proteínas de fase aguda, como el fibrinógeno y la proteína amiloide.

A largo plazo, produce caquexia caracterizada por pérdida de masa muscular y grasa.

El TNF induce la disminución del apetito a nivel central. Inhibe la lipoproteína lipasa por lo que el tejido periférico no puede utilizar los ácidos grasos libres como fuente energética.

<http://hera.ugr.es/tesisugr/17915776.pdf>

En concentraciones por encima de $10^{-7}M$ inhibe la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, produciendo hipotensión pudiendo llegar al shock.

Produce trombosis vascular, ya que estimula en el endotelio el factor tisular que es un potente activador de la coagulación. La trombosis local produce necrosis de tumores.

Puede producir alteraciones metabólicas tales como hipoglucemia. A nivel articular, todas las funciones y acciones producen una reabsorción del hueso, destrucción del cartílago e inflamación articular; característica de la artritis reumatoide.

La IL-1 es otra citoquina estructuralmente diferente al factor de necrosis tumoral, pero con funciones y acciones idénticas y sinérgicas.

Diagnóstico de Artritis Reumatoide.

Existen dos aspectos fundamentales en el diagnóstico de la artritis reumatoide: el diagnóstico temprano en su fase inicial y, el diagnóstico una vez está establecida la enfermedad. Se basa en la anamnesis de la historia clínica y la exploración para evidenciar sinovitis, presente al menos durante 6 semanas, el ritmo del dolor (inflamatorio ó mecánico), simetría de la afectación articular, mejoría parcial con AINEs y el estudio de las articulaciones afectadas.

A ello se le debe asociar un estudio analítico y radiográfico.

Importancia en la fase inicial.

Es fundamental el diagnóstico precoz de la enfermedad para evitar las erosiones en el cartílago y hueso, pero esto es difícil. Lo más característico de la enfermedad es la cronicidad y la destrucción articular y ambas tardan un tiempo en manifestarse.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento precoz aumenta la probabilidad de controlar la inflamación y el daño estructural, que es lo que se conoce como ventana terapéutica de oportunidad.

<http://hera.ugr.es/tesisugr/17915776.pdf>

2.1.4 FISIOPATOLOGIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmunitaria que afecta en la actualidad a 200.000 personas en España, con 6.500 nuevos pacientes anuales en nuestro país. Se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial y la destrucción progresiva del cartílago articular y del hueso, con alteraciones estructurales, dolor y la consiguiente limitación funcional. El proceso inflamatorio está mediado fundamentalmente por la producción de mediadores solubles, en su mayoría citocinas, pero también factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares.

Las citocinas son proteínas o glucoproteínas de bajo peso molecular (< 30kD) con vida media corta, producidas principalmente por las células del sistema inmunológico, así

como también por determinadas células de otros tejidos, y son mediadores fundamentales de la transmisión de señales intercelulares.

<http://www.reumatologiaclinica.org/es/interleucinas-fisiopatologia-artritis-reumatoide-mas/articulo/90001870/>

Los factores etiológicos de la AR son poco conocidos, pero se ha avanzado mucho en el estudio de los mecanismos que intervienen en su fisiopatología. En la membrana sinovial que tapiza la superficie articular y las vainas tendinosas se produce una infiltración por diversas células inflamatorias, entre las que los linfocitos Th17, secretores de la citocina con mayor efecto proinflamatorio, la interleucina (IL-17), parecen desempeñar un papel iniciador, interaccionando con células dendríticas (CD), macrófagos y linfocitos B. Los macrófagos son células fundamentales en la fisiopatología y la magnitud de su infiltración se correlaciona con los síntomas, probablemente debido a la secreción de mediadores proinflamatorios claves, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la IL-1 β , implicadas en la perpetuación de la inflamación crónica en la AR. Los fibroblastos sinoviales son inicialmente activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudomaligno con regulación al alta de oncogenes, inhibición de la apoptosis y secreción de citocinas, quimiocinas, metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que median el proceso inflamatorio crónico y catalizan la destrucción articular. Los linfocitos B actúan mediante la producción de autoanticuerpos (células plasmáticas sinoviales), como células activadoras de los linfocitos T en su función de células presentadoras de antígeno (APC) y de activación de fibroblastos mediante la secreción de TNF- α y linfoxina β . Además, se forman folículos linfoides en el tejido sinovial, lo que sugiere que la presentación de antígenos tiene lugar localmente, mientras que en otros pacientes los linfocitos B se distribuyen en agregados o difusamente. Por último, se produce una activación e hiperplasia de los mastocitos a nivel articular. El tejido inflamatorio o *pannus* adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago articular adyacente. La activación de los osteoclastos del hueso periarticular conduce a la resorción y se forman las erosiones óseas características de la enfermedad. La función de las células T CD4⁺ reguladoras está disminuida, lo que contribuye al desequilibrio entre los brazos efector y regulador de la inmunidad.

<http://www.reumatologiaclinica.org/es/interleucinas-fisiopatologia-artritis-reumatoide-mas/articulo/90001870/>

La angiogénesis se refiere a la formación de nuevos capilares o neovascularización a partir de vasos preexistentes, a diferencia de la vasculogénesis o formación de capilares de novo a partir de células precursoras endoteliales. La angiogénesis es un proceso precoz y crítico en la fisiopatología de la AR, que depende de la activación, la migración y la proliferación de células endoteliales, con un papel importante de la IL-17.

La AR puede afectar también otros órganos o sistemas, induciendo inflamación y fibrosis, arteriosclerosis precoz o manifestaciones sistémicas, como astenia marcada, anemia y osteoporosis, causa importante de comorbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Las citocinas proinflamatorias actúan como moléculas efectoras fundamentales: el TNF- α y la IL-1 son los principales componentes del proceso inflamatorio y parecen actuar sinérgicamente, por lo que se definieron como las primeras dianas terapéuticas. El TNF- α es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios (citocinas, metaloproteinasas, óxido nítrico, prostaglandina E2, etc.), mientras que la IL-1 β media la destrucción de cartílago y hueso (a través de la secreción de metaloproteinasas, disminución de la síntesis de glucosaminoglucanos, etc.).

<http://www.reumatologiaclinica.org/es/interleucinas-fisiopatologia-artritis-reumatoide-mas/articulo/90001870/>

2.1.5 ESTADO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN EL ECUADOR

En Ecuador muchos pacientes tienen un falso diagnóstico de fiebre reumática, reumatismo y otros; y, reciben tratamientos continuos innecesarios que retrasan el manejo adecuado de la enfermedad, lo que puede modificar su curso.

La artritis reumatoide puede controlarse con fármacos antirreumáticos. En los últimos años se han desarrollado medicamentos más eficaces, pero aún no dan una cura. En Ecuador existen algunos de ellos, pero el problema más serio es su costo; por lo que no están al alcance de la mayoría de los pacientes.

La enfermedad no se presenta igual en todos los pacientes; a veces se presente en forma sorpresiva y agresiva con dolor e inflamación de las articulaciones. Esta sintomatología no es pertinente porque al desinflamar el paciente vuelve a su actividad normal, pero el tratamiento debe ser continuo para detener el deterioro de las articulaciones.

En otros casos, comienza lentamente y se torna, con el tiempo, agresiva y afecta principalmente a los pies, manos y muñecas; pero en ocasiones puede afectar, desde el principio, a todas las articulaciones.

<http://hospitalmetropolitano.org/es/noticias.php?ref=17%253A0%252C52%253A0>

2.1.6 CRITERIOS REVISADOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

El propósito de la clasificación, un paciente tiene AR si presenta al menos 4 de los siguientes 7 criterios. Los criterios del 1 al 4 deben estar presentes por al menos 6 semanas. Los pacientes con 2 diagnósticos clínicos no son excluidos. La denominación como clásico, definitivo, o probable AR no se realiza.

1. Rigidez matutina: Rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima.
2. Artritis de tres o más áreas articulares: Al menos tres de ellas tienen que presentar simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o líquido sinovial (no sólo crecimiento óseo) observados por un médico; las 14 posibles áreas articulares son las interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas (MTF).
3. Artritis de las articulaciones de las manos: Manifestada por hinchazón en al menos una de las siguientes áreas articulares:
muñeca, metacarpofalángicas (MCF) o interfalángicas proximales (IFP).
4. Artritis simétrica: Compromiso simultáneo de las mismas áreas articulares (como se exige en 2) en ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF) o metatarsofalángicas (MTF) aunque la simetría no sea absoluta).

5. Nódulos reumatoides: Nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico.
6. Factor reumatoide sérico: Demostración de "factor reumatoide" sérico positivo por cualquier método.
7. Alteraciones radiográficas: Alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías posteroanteriores de las manos y de las muñecas, que pueden incluir erosiones o descalcificación ósea indiscutible localizada o más intensa junto a las articulaciones afectas (la presencia única de alteraciones artrósicas no sirve como criterio).

http://www.medicalcriteria.com/es/criterios/reu_ar_es.htm

Nuevos criterios para el diagnóstico de Artritis Reumatoide: En julio del año 2010 se introdujo el Criterio de Clasificación de la Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010. Este nuevo criterio de clasificación incluye los ensayos con anti-CCP, y sobreescribe los viejos criterios.

http://es.wikipedia.org/wiki/Anticuerpos_antip%C3%A9ptidos_c%C3%ADlicos_citrulinados

2.1.7. MANIFESTACIONES ARTICULARES.

Aunque la artritis reumatoide (AR) puede cursar con síntomas o signos en diversos órganos o sistemas, las manifestaciones articulares están siempre en primer plano y son las que mejor definen la enfermedad. Aunque no suele haber ningún factor desencadenante, la artritis, algunas veces, se instaura coincidiendo con anginas, procesos respiratorios banales, traumatismos, tensión psíquica, sobreesfuerzos o exposición prolongada o inhabitual al frío o a la humedad. Es más frecuente que se inicie en invierno que en verano. El comienzo en los primeros seis meses después de un parto sucede con una frecuencia superior a la simple coincidencia. Cuando se interroga convenientemente al enfermo, a menudo se pone de manifiesto que durante cierto

período de tiempo antes del comienzo de los síntomas articulares hubo un cuadro de astenia, malestar general y pérdida del apetito.

<http://www.revclinesp.es/en/manifestaciones-clinicas-articulares-artritis-reumatoide/articulo/10017486/>

Formas de comienzo

Existen varias formas de comienzo. En la forma habitual, ya desde las primeras semanas, los síntomas sugieren fácilmente el diagnóstico por reunir los criterios que definen clínicamente la enfermedad. Esta forma es la más frecuente y se presenta en alrededor de las tres cuartas partes de los casos. En la mayoría de ellos el comienzo es insidioso y lento, pero a veces los síntomas se instauran más rápidamente, son muy intensos y se acompañan de fiebre y escalofríos.

Período de estado

El período de estado no se puede definir con un criterio puramente cronológico, sino por la plena afirmación de todos los caracteres típicos de la enfermedad.

<http://www.revclinesp.es/en/manifestaciones-clinicas-articulares-artritis-reumatoide/articulo/10017486/>

Aunque la artritis reumatoide (AR) puede cursar con síntomas o signos en diversos órganos o sistemas, las manifestaciones articulares están siempre en primer plano y son las que mejor definen la enfermedad. Aunque no suele haber ningún factor desencadenante, la artritis, algunas veces, se instaura coincidiendo con anginas, procesos respiratorios banales, traumatismos, tensión psíquica, sobreesfuerzos o exposición prolongada o inhabitual al frío o a la humedad. Es más frecuente que se inicie en invierno que en verano. El comienzo en los primeros seis meses después de un parto sucede con una frecuencia superior a la simple coincidencia.

<http://www.revclinesp.es/en/manifestaciones-clinicas-articulares-artritis-reumatoide/articulo/10017486/>

Columna vertebral

La AR afecta con frecuencia la columna cervical. En los otros segmentos su participación es anecdótica.

Las alteraciones inflamatorias se localizan inicialmente en las articulaciones interapofisarias y en el espacio uncovertebral. Desde éste, el tejido de granulación se extiende hacia el espacio discal provocando su destrucción y la del hueso subcondral. La alteración conjunta, discal e interapofisaria, posibilita el desarrollo de luxaciones vertebrales.

<http://www.revclinesp.es/en/manifestaciones-clinicas-articulares-artritis-reumatoide/articulo/10017486/>

La alteración más frecuente es la luxación atlanto axoidea, que puede ser anterior, posterior o vertical. La prevalencia varía desde el 19% al 70%, según el tipo de selección.

La subluxación anterior se produce cuando el atlas se desplaza hacia delante en relación con el axis. El espacio entre la apófisis odontoides y el arco anterior del atlas normalmente mide unos 3 mm o menos. Si esta distancia aumenta se considera que hay subluxación. Entre la cara posterior de la odontoides y el ligamento transversal existe una cavidad sinovial que se puede afectar en la AR. El tejido de granulación puede lesionar dicho ligamento. Para que el atlas se desplace hacia delante es necesario que el ligamento transversal se rompa o se distienda. También influye la erosión, la osteolisis marcada o la fractura de la odontoides.

La subluxación posterior es rara y se produce por destrucción de la odontoides o del arco anterior del atlas o por fractura de la odontoides.

El desplazamiento del atlas hacia abajo (subluxación vertical) se produce por la destrucción de las estructuras articulares entre el atlas y el axis. Este tipo de luxación es la que reviste mayor gravedad. La odontoides se desplaza hacia arriba penetrando en el agujero occipital

Existe también una subluxación lateral que provoca una posición asimétrica del atlas debida a la destrucción de las articulaciones atlanto axoideas y colapso de las masas laterales del axis.

Las alteraciones reumatoides de la columna cervical se traducen a menudo en dolor cervical y más raramente en trastornos neurológicos por compresión medular. La isquemia es otro factor de mielopatía por compresión de la arteria espinal anterior o del sistema vertebro basilar. En general, las manifestaciones neurológicas tienen poca relación con el grado de subluxación. Pueden producirse en función de variaciones individuales del diámetro del canal vertebral.

La compresión medular predomina en casos seropositivos y en hombres cuya luxación excede los 8 mm, en presencia de luxación superior y cuando hay sub-luxación lateral. La frecuencia del dolor atribuible a la columna cervical se ha valorado de forma distinta por diversos autores, aunque en todos ellos es elevada, ocurriendo entre el 40% y el 90% de los casos. El dolor de origen cervical no suele ser muy intenso, se localiza en la parte alta y suele extenderse hacia la región occipital.

<http://www.revclinesp.es/en/manifestaciones-clinicas-articulares-artritis-reumatoide/articulo/10017486/>

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE DIAGNÓSTICO.

Es una enfermedad sistémica aunque las evidencias mayores son del sistema músculo esquelético (articulaciones y estructuras relacionadas). La AR es el prototipo de las enfermedades reumáticas articulares inflamatorias: es una poli artritis (poli sinovitis) crónica generalmente simétrica, con cierta predilección (al menos inicial) por las interfalángicas proximales de las manos, las metacarpofalángicas, muñecas, rodillas y codos, aunque puede afectar cualquier articulación que posea sinovial. Con frecuencia hay pródromos imprecisos como fatigabilidad, anorexia, pérdida de peso y es habitual que la sintomatología articular siga un curso gradual progresivo aunque también puede

iniciarse en forma aguda, al menos en la quinta parte de los pacientes (en estos casos aparecen síntomas como fiebre y ataque al estado general)

<http://www.artros1.com.mx/artritis.html>

Manifestaciones Extra articulares:

a) **Manifestaciones cardíacas** cuando los pacientes tuvieron una o más de las siguientes:

Pericarditis con o sin derrame demostrada por examen clínico, electrocardiográfico, radiológico y/o eco cardiográfico.

Cardiopatía isquémica demostrada por examen clínico y electrocardiográfico o ergometría.

Valvulopatías demostradas por examen clínico, electrocardiográfico y eco cardiográfico.

Alteraciones del ritmo cardíaco demostradas por examen electrocardiográfico.

b) **Manifestaciones cutáneas** cuando los pacientes tuvieron una o más de las siguientes: nódulos subcutáneos, eritema palmar, fragilidad de la piel, vasculitis; todas demostradas por examen clínico.

c) **Manifestaciones pulmonares** cuando los pacientes tuvieron una o más de las siguientes: Pleuritis con o sin derrame: demostrado por examen clínico y/o radiológico y/o ultra sonográfico y/o fluoroscópico.

Fibrosis pulmonar intersticial difusa demostrada por examen radiológico o tomografía axial computarizada.

Nódulos reumatoides intrapulmonares no neumoconióticos demostrados por examen radiológico o tomografía axial computarizada.

Bronquiectasias demostradas por tomografía axial computarizada.

d) **Manifestaciones neurológicas** cuando los pacientes tuvieron una o más de las siguientes:

Neuropatía periférica demostrada por examen clínico y pruebas de conducción eléctrica (sensitiva y/o motora).

Mielopatía cervical demostrada por examen clínico y radiológico.

e) **Manifestaciones oftalmológicas** cuando los pacientes tuvieron una o más de las siguientes: Iritis, iridociclitis, queratoconjuntivitis, episcleritis, cataratas subcapsulares, escleromalacia perforante; todas demostradas por examen oftalmológico especializado.

f) **Manifestaciones digestivas** cuando los pacientes tuvieron una o más de las siguientes:

Diarreas demostradas por examen clínico y si fueron crónicas por colonoscopia y tránsito intestinal.

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552008000100008

g) **Manifestaciones hemolinfopoyéticas** cuando los pacientes tuvieron una o más de las siguientes:

Anemia demostrada por examen clínico y de laboratorio. Hemoglobina menor 120g/l en las mujeres y 130g/l en los hombres.

Adenomegalias demostrada por examen clínico y estudio ultra sonográfico.

Esplenomegalia demostrada por examen clínico y estudio ultra sonográfico.

Púrpura demostrada por examen clínico.

h) **Manifestaciones generales** se consideraron cuando los pacientes tuvieron una o más de las siguientes: Edema, fiebre mayor o igual a 30°C, astenia, anorexia y pérdida de peso.

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552008000100008

TRATAMIENTO PRECOZ DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

El tratamiento de la AR debe dirigirse a disminuir al mínimo la actividad inflamatoria para evitar la progresión de la lesión estructural articular y sus consecuencias.

En los últimos años se ha demostrado que el tratamiento precoz de la AR con FAME ofrece mayores posibilidades de modificar el curso de la enfermedad y mejorar su pronóstico. Esta fase de la enfermedad se ha descrito como la “ventana de oportunidad” para la intervención. Por ello, un diagnóstico precoz y un tratamiento lo suficientemente intensivo constituye actualmente principios básicos del tratamiento de la AR. Está demostrado que los pacientes vistos y tratados precozmente evolucionan mucho mejor, tanto a corto como a largo plazo.

http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1760/66/00660072_LR.pdf

Antes de instaurar el tratamiento es muy importante valorar el grado de actividad de la enfermedad de cara a una posterior evaluación de la respuesta terapéutica al mismo. Hoy en día los criterios de respuesta al tratamiento más utilizados son los de la European League of Rheumatology (EULAR). Tienen en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente. Se evalúan en base al valor del índice calculado sobre la actividad de la AR llamado DAS 28 (Disease Activity Score 28). Éste se calcula a partir del número de las articulaciones dolorosas (NAD) y tumefactas (NAT) (de un total de 28), la evaluación global del paciente (EGP) sobre la actividad de la enfermedad en una escala de entre 0 y 100 y el valor de la velocidad de sedimentación globular (VSG). Dicho cálculo se efectúa en la consulta en pocos minutos mediante la fórmula mencionada a continuación con ayuda de una calculadora preconfigurada para ello:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \text{raíz2} ([\text{NAD}]) + 0,28 \times \text{raíz2} ([\text{NAT}]) + 0,7 \times \text{Ln} ([\text{VSG}]) + 0,014 \times [\text{EGP}]$$

Se considera como remisión valores por debajo de 2,6; como actividad baja valores entre 2,6 y 3,2; como actividad moderada entre 3,2 y 5,1 y como actividad alta por encima de 5,1 del valor del DAS 28. El grado de mejoría u empeoramiento, por tanto la respuesta al tratamiento, se evalúa en función del valor absoluto del DAS 28 comparado con la visita anterior. Se considera como respuesta satisfactoria su disminución en más de 1,2 y $\text{DAS 28} < 3,2$.

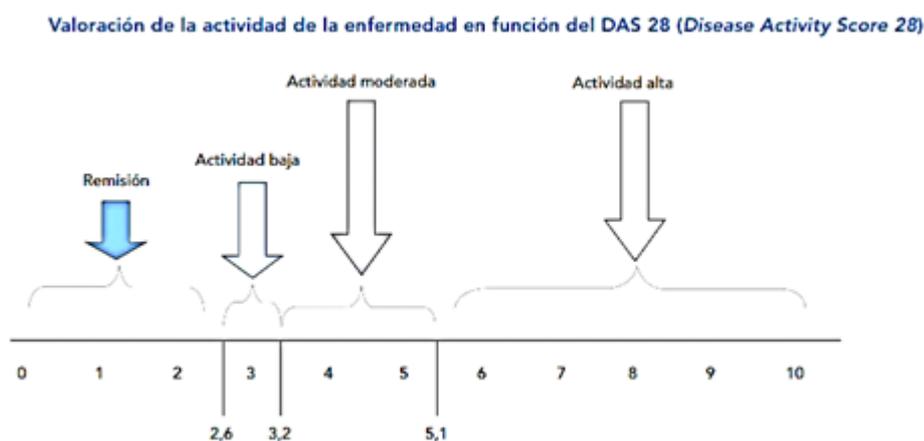
http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1760/66/00660072_LR.pdf

Fármacos modificadores de la enfermedad

La remisión espontánea de la enfermedad sin fármacos en un paciente con AR de reciente diagnóstico es extraordinariamente infrecuente.

Existen dos grandes grupos de FAME. El primero son los FAME clásicos, a los que nos vamos a ceñir en este artículo, que vienen recogidos. El segundo son las terapias biológicas. Daremos importancia a los FAME más utilizados hoy en día, a los aspectos prácticos de su uso y a la información necesaria para su manejo.

Estos fármacos difieren uno del otro en sus propiedades modificadoras y en el tiempo de supervivencia. Algunos de estos fármacos son auténticos modificadores de enfermedad y poseen la capacidad de retrasar la progresión radiológica de la AR. Se trata de fármacos a los que se les tiene mucho “respeto” por el temor a la posible toxicidad. En múltiples estudios se ha demostrado que algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) usados habitualmente presentan índices de toxicidad considerablemente mayores que algunos FAME utilizados y aceptados por los pacientes con tanto temor.



http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1760/66/00660072_LR.pdf

2.1.9 TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

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

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000431.htm>

Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés): son los primeros fármacos que por lo general se ensayan en pacientes con artritis reumatoide. Se recetan además del reposo, los ejercicios de fortalecimiento y los fármacos antiinflamatorios.

- El metotrexato (Rheumatrex) es el DMARD más comúnmente utilizado para la artritis reumatoide. La leflunomida (Arava) y la hidroxicloroquina también se pueden utilizar.
- La sulfasalazina es un antiinflamatorio que a menudo se combina con metotrexato e hidroxicloroquina (terapia triple).
- Estos fármacos pueden tener efectos secundarios serios, así que se necesitan exámenes de sangre frecuentes cuando los esté tomando.

Medicamentos antiinflamatorios: abarcan ácido acetilsalicílico (*aspirin*) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como ibuprofeno y naproxeno.

- Aunque los AINE funcionan bien, su uso prolongado puede causar problemas estomacales, como úlceras y sangrado, y posibles problemas cardíacos.
- El celecoxib (Celebrex) es otro antiinflamatorio. Los fármacos de esta clase (inhibidores de COX-2) pueden incrementar el riesgo de ataques cardíacos y accidente cerebrovascular de algunas personas. Consulte con el médico respecto a si estos medicamentos son apropiados para usted.

Medicamentos antipalúdicos: este grupo de medicamentos abarca hidroxicloroquina (Plaquenil) y casi siempre se usan junto con metotrexato. Pueden pasar semanas o meses antes de ver algún beneficio de estos medicamentos.

Corticosteroides: estos medicamentos funcionan bien para reducir la hinchazón e inflamación articular, pero pueden tener efectos secundarios a largo plazo. Por lo tanto, se deben tomar sólo por un corto tiempo y en dosis bajas cuando sea posible.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000431.htm>

Agentes biológicos: estos fármacos están diseñados para afectar partes del sistema inmunitario que juegan un papel en el proceso patológico de la artritis reumatoidea.

Estos fármacos se pueden administrar cuando otros medicamentos para la artritis reumatoidea no han funcionado. A veces, el médico iniciará los fármacos biológicos con más celeridad, junto con otros fármacos para este tipo de artritis.

La mayoría de estos fármacos se administran ya sea bajo la piel (subcutáneos) o en una vena (intravenosos). Existen diferentes tipos de fármacos biológicos:

- Moduladores de glóbulos blancos como: abatacept (Orencia) y rituximab (Rituxan)
- Inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT) como: Adalimumab (Humira), Etanercept (Enbrel), Infliximab (Remicade), golimumab (Simponi) y certolizumab (Cimzia)
- Inhibidores de la interleucina-6 (IL-6): tocilizumab (Actemra)

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000431.htm>

Tocilizumab un nuevo tratamiento.

Sobre los tratamientos y **terapias biológicas**, el también investigador sobre **enfermedades reumáticas**, expuso que en el Congreso México-Canadiense de Reumatología se dijo que “entre las más recientes terapias destaca **Tocilizumab** que es un nuevo medicamento que actúa **inhibiendo** una sustancia denominada **Interleucina-6**”.

La anterior resulta clave en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), toda vez que la Interleucina-6 se encuentra muy elevada en los pacientes con AR y se asocia con factores de mal pronóstico como la destrucción articular y con diversas manifestaciones de esta enfermedad en otros órganos distintos a las articulaciones.

<http://www.salud180.com/adultos-mayores/terapias-biologicas-contr-la-artritis-reumatoide>

“La **evidencia** de dicho tratamiento se ha presentado en congresos nacionales e internacionales en los que llama la atención el porcentaje de pacientes tratados que han

alcanzado la **remisión de la enfermedad**, además de la rapidez de acción de este medicamento, porque **desde la segunda semana** de su aplicación ha demostrado tener impacto no sólo en los **síntomas** articulares sino también en las **manifestaciones** como anemia y fatiga, comunes en los enfermos con Artritis Reumatoide”, dijo el Doctor Juan Manuel Miranda Limón.

<http://www.salud180.com/adultos-mayores/terapias-biologicas-contr-la-artritis-reumatoide>

ARTRITIS Y OTRAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Las espondiloartropatías o espondiloartritis. Son una familia heterogénea de enfermedades reumáticas interrelacionadas que comparten características clínicas, patogénicas, genéticas, radiológicas, epidemiológicas y de respuesta terapéutica; lo que permite que se distingan claramente de otras enfermedades inflamatorias del aparato locomotor, especialmente de la artritis reumatoide.

No se sabe exactamente qué produce este tipo de enfermedades, pero sí que la genética juega un papel importante en favorecer su aparición; tanto es así que los familiares de primer grado de pacientes con espondiloartritis tienen un riesgo superior de padecer la enfermedad, frente a la población general.

Dentro de este grupo se incluyen en la actualidad: Espondilitis anquilosante, artritis reactivas, artritis psoriásica, artritis de la enfermedad inflamatoria intestinal, un subgrupo de artritis crónica juvenil y las espondiloartritis indiferenciadas.

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta fundamentalmente a las articulaciones de la columna vertebral; las cuales tienden a soldarse entre sí, provocando una limitación de la movilidad (de ahí el término anquilosante, que proviene del griego “ankylos” y significa soldadura, fusión).

Como resultado final se produce una pérdida de flexibilidad de la columna, quedándose rígida y fusionada.

Esta enfermedad reumática evoluciona produciendo brotes o ataques de inflamación de las articulaciones de la columna vertebral, o de otras articulaciones como los hombros, las caderas, las rodillas o los tobillos.

Entre ataque y ataque, generalmente, el paciente se queda sin síntomas de dolor y mantiene una actividad cotidiana normal.

Es una enfermedad frecuente, ya que según los datos actuales se calcula una incidencia de unos 7 casos nuevos por cada 100.000 habitantes al año.

Habitualmente, la espondilitis anquilosante aparece en varones entre los 20 y los 30 años de edad, siendo menos frecuente en mujeres y, más leve.

http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/espondilitis.php

Fibromialgia. Significa dolor en los músculos y en el tejido fibroso (ligamentos y tendones). La fibromialgia se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado y sensación dolorosa a la presión en unos puntos específicos (puntos dolorosos). Este dolor se parece al originado en las articulaciones, pero no es una enfermedad articular.

En términos generales, podemos decir que la fibromialgia consiste en una anomalía en la percepción del dolor; de manera que se perciben como dolorosos, estímulos que habitualmente no lo son. Además del dolor, la fibromialgia puede ocasionar rigidez generalizada, sobre todo al levantarse por las mañanas, y sensación de inflamación mal delimitada en manos y pies. También pueden notarse hormigueos poco definidos que afectan de forma difusa sobre todo a las manos.

No se conoce la causa de esta alteración, pero se piensa que hay muchos factores implicados. Hay personas que desarrollan la enfermedad sin causa aparente; y, en otras, comienza después de procesos identificables como puede ser una infección bacteriana o viral, un accidente de automóvil o en otros casos aparece después de que otra enfermedad conocida limite la calidad de vida (artritis reumatoide, lupus eritematoso, etc.).

http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/fibromialgia.php

Estos agentes desencadenantes no parecen causar la enfermedad, sino que lo que, probablemente, hacen es despertarla en una persona que ya tiene una anomalía oculta en la regulación de su capacidad de respuesta a determinados estímulos.

La fibromialgia se reconoce como un síndrome, lo que significa que el reumatólogo la identifica cuando encuentra en una persona determinada unas alteraciones que concuerdan con las que han sido previamente fijadas por expertos para su diagnóstico. La enfermedad no tiene curación definitiva. El objetivo del tratamiento es mejorar el dolor y tratar los síntomas acompañantes, para conseguir una gran mejoría en la calidad de vida de la persona con fibromialgia.

http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/fibromialgia.php

La gota o enfermedad gotosa. Es una enfermedad metabólica producida por una acumulación de micro-cristales de una sal de ácido úrico, sobre todo en las articulaciones, riñón y tejidos blandos, por lo que se la considera tradicionalmente, una enfermedad reumática; siendo, además, una de las pocas patologías reumáticas que se cura.

En las personas con gota, la persistencia del ácido úrico elevado (hiperurcemia, cuando los niveles de ácido úrico son superiores a 7 mg/dl) hará que cada vez haya más ataques, y que se afecten cada vez más articulaciones. Por el contrario, si mediante tratamiento los niveles de ácido úrico se reducen a valores normales, los cristales lentamente se van disolviendo hasta llegar a desaparecer; y, con ellos, reducir la posibilidad de sufrir nuevos ataques de gota.

En general, la causa de la hiperuricemia en la gota es una dificultad selectiva por parte del riñón para eliminar el ácido úrico de la sangre. La más importante de las causas externas de hiperuricemia es la ingesta de alcohol sobre todo de cerveza que actúa aumentando la cantidad de ácido úrico que se produce; a la vez que disminuye la excreción por el riñón. La comida muy rica en purinas –vísceras como hígado o riñón– puede colaborar.

http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/gota.php

Esencialmente la gota produce inflamación articular, casi siempre en forma de artritis aguda de una sola articulación; esto es, una articulación pasa en pocas horas de estar asintomática a inflamarse intensamente. Al inflamarse la articulación se hincha (lo que se debe a que su cavidad se llena de líquido sinovial formando un derrame), su superficie puede enrojecerse y, desde luego, se vuelve casi siempre intensamente dolorosa y su función se hace dificultosa por el propio dolor. Algunas veces la inflamación puede ser menos intensa y las molestias más llevaderas. Las articulaciones en las que se puede sufrir ataques de gota son diversas, pero las más habituales son las de la base del dedo gordo del pie (a lo que se llaman ataques de podagra), empeine, tobillo, rodilla, muñeca o alguna articulación de los dedos de la mano.

http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/gota.php

Artritis Juvenil. Uno de los falsos mitos que existen en torno a las enfermedades reumáticas es que afectan únicamente a personas mayores; sin embargo, las patologías del aparato musculo-esquelético también se dan durante la infancia y la adolescencia. En estos pacientes, las enfermedades reumáticas afectan sobre todo al tejido conjuntivo, principal componente del aparato locomotor (articulaciones, músculos y tendones) y que también forma parte de otros órganos como la piel, ojos, vasos sanguíneos, etc.

El término artritis idiopática juvenil (AIJ) agrupa un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de origen desconocido que comienzan durante la infancia y, tienen una expresión clínica común que es la artritis, acompañada de un componente sistémico.

**[http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/artritis_idiopatica_juvenil.p
hp](http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/artritis_idiopatica_juvenil.php)**

Actualmente se incluyen siete subtipos de enfermedad:

- Artritis sistémica
- Oligoartritis

- Poliartritis (factor reumatoide positivo)
- Poliartritis (factor reumatoide negativo)
- Artritis psoriásica
- Artritis relacionada con entesitis
- Artritis indiferenciada

Los especialistas consideran requisito indispensable para el diagnóstico de la AIJ, en cualquiera de sus formas, que sea artritis persistente durante al menos seis semanas en pacientes por debajo de los dieciséis años, una vez descartado otras causas.

Sus síntomas son muy variados, como dolor e inflamación de las articulaciones, erupciones de la piel, fiebre, aumento del tamaño de los ganglios, inflamación de los ojos, cansancio, retraso del crecimiento, etc. En concreto, la artritis idiopática juvenil se caracteriza por la presencia de inflamación de la membrana sinovial o sinovitis que puede causar la destrucción de las estructuras intra y periarticulares, con el consiguiente deterioro funcional.

Es muy aconsejable exponerle todas las dudas o incomprendiones al reumatólogo en los próximos años para establecer, con mayor precisión, las probabilidades de una peor evolución desde el inicio de la enfermedad; lo que ayudará a diseñar la estrategia terapéutica más adecuada a cada paciente.

http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/artritis_idiopatica_juvenil.php

El lupus. Se encuadra dentro de las enfermedades autoinmunes. El sistema inmunológico del cuerpo normalmente produce proteínas llamadas anticuerpos para proteger al organismo de virus, bacterias y otras sustancias extrañas denominadas antígenos. En una enfermedad autoinmune como el lupus, el sistema inmunológico se "confunde" y no diferencia entre las partículas extrañas (antígenos) y las propias células o tejidos, y produce anticuerpos en contra de "sí mismo". A estos anticuerpos se les llama "autoanticuerpos" y, se unen con los antígenos propios, formando unos complejos inmunes que son los que causan la inflamación y el daño en los tejidos.

El lupus eritematoso sistémico es, además como su nombre indica, una enfermedad sistémica. Esto quiere decir que puede afectar a muchos órganos: piel, articulaciones, riñones, corazón, pulmones..., pero la mitad de los pacientes con lupus tienen afectación casi exclusiva de la piel y las articulaciones. Así, la enfermedad frecuentemente exhibe –en la nariz y las mejillas– un eritema con forma de alas de mariposa.

El lupus es una enfermedad inflamatoria crónica, es decir, produce inflamación de los órganos afectados y persiste durante un largo periodo de tiempo; lo que podría significar durante toda la vida. No obstante, el lupus se manifiesta alternando periodos de mayor actividad o más síntomas (exacerbación) con otros de inactividad (remisión).

http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/lupus.php

Cada persona tiene un patrón diferente de la enfermedad, lo que en ocasiones dificulta el diagnóstico. Esta patología se puede presentar a cualquier edad, pero lo más frecuente es que se inicie en la juventud; por lo cual el diagnóstico precoz es sumamente importante.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

La Reumatología se dedica a un amplio abanico de enfermedades, la mayoría de etiología desconocida y mecanismos fisiopatológicos no muy bien definidos. Esto ha dificultado, bastante, estructurar una clasificación general de las entidades clínicas que entran en el dominio de la Reumatología.

Sin embargo, con esfuerzo y años de estudio e investigación se han ido elaborando clasificaciones para lograr una aproximación más cabal al enfermo con patología reumatológica.

<http://es.wikipedia.org/wiki/reumatologia>

2.2 ANTIPÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO

2.2.1 UTILIDAD CLÍNICA

En 1964, cuando se descubrió que el factor anti perinuclear (APF, por sus siglas en inglés) se dirigía a porciones de los gránulos queratohialinos cercanos a los núcleos de

células senescentes de la mucosa bucal. Después se descubrió que dichos gránulos contenían filagrina o "proteína agregadora de filamento". A pesar de su especificidad para AR, debido a severas exigencias técnicas para la prueba, le restaron uso práctico y el APF nunca se llegó a utilizar. Los anticuerpos anti queratina (AKA, por sus siglas en inglés), descritos por primera vez en 1979, se unían a la filagrina unida fuertemente a la queratina de células esofágicas senescentes.

Los APF y los AKA son ahora conocidos como anticuerpos antifilagrina, debido a que reaccionan contra la filagrina nativa. En 1998 se descubrió que estos anticuerpos reaccionaban con los reasiduos citrulinados de la filagrinas maduras (no de la pro-filagrina). Debido a esto se empezó a experimentar con proteínas y péptidos que estuvieren citrulinados, pero que sirvieran de diagnóstico en pacientes con AR. Estos epítomos usados eran naturales.

La citrulina es un amino ácido poco común, que se forma de la de-iminación de los residuos de arginina de diversas proteínas por la acción de la peptidilarginina de iminasa. Hay varios isotipos de esta enzima. En la membrana sinovial inflamada de la AR, las isoformas 2 y 4 son abundante. Estas enzimas causan la citrulinación local de proteínas sinoviales como la fibrina. Curiosamente los péptidos de citrulina se ajustan mejor a las hendiduras de unión de antígenos del HLA DR4 que sus correspondientes péptidos de arginina, hallazgos que vinculan la respuesta inmune a la hipótesis del epítomo compartido en la fisiopatología de la AR. La fibrina extracelular citrulinada en la membrana sinovial en la AR podría ser uno de los mayores autoantígenos que conducen la respuesta local inmune, sugerido por el descubrimiento de la producción local de anti-PCC y anticuerpos anti filagrina en la articulación.

http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/fundacioCatedraIberoamericana/index/assoc/eduardo_.dir/eduardo_zuniga.pdf

Luego, se experimentó con péptidos citrulinados sintéticos, lo cual facilitó la estandarización de la prueba. Un gran avance se produjo al desarrollarse una prueba de ELISA, que reaccionaba contra péptidos citrulinados formadores de filagrina. La reactividad del suero de los pacientes con AR dependía totalmente de los péptidos

citrulinados, ya que si se reemplazaba por otro amino ácido, carecían de antigenicidad. Cuando se usó filagrina con péptidos cíclicos, aumentó la sensibilidad, y se llegó con los kits Anti PCC de primera generación a una sensibilidad de hasta 68%, manteniendo la especificidad obtenida con las pruebas anteriores de 98%. A pesar de ser mejor que las pruebas basados en proteínas, la sensibilidad no llegaba a acercarse a la del FR. Debido a que la filagrina no se encuentra en el sinovia, se empezó a identificar péptidos citrulinados en el suero de pacientes con AR para seleccionar epítomos superiores. Estas investigaciones culminaron con el desarrollo de la prueba de Anti PCC de segunda generación, que llega a tener una sensibilidad de hasta 80%, manteniendo la misma especificidad.

Se ha observado en estudios realizados con muestras de suero almacenadas en bancos de sangre, que el PCC es detectable años antes de la aparición de la enfermedad, incluso hasta 10 años antes. Pero que el porcentaje inicial en cuanto al número de pacientes positivos es bajo, pero va subiendo conforme se va acercando la fecha del diagnóstico, llegando a un total de 70% al momento en que los pacientes llegan a una clínica de reumatología.

También resultados observados sugieren que la progresión de pacientes artritis no diferenciada con PCC positivo a artritis reumatoide, llega a 75% al cabo de un año y al 95% al cabo de tres años. En cambio de los que fueron PCC negativo, solo 25% de ellos llegó a desarrollar artritis reumatoide al cabo de 3 años. Esto daría sustento a los médicos para empezar a dar tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad a pacientes con sospecha de artritis reumatoide, pero que aún no cumplen los criterios clínicos convencionales, pero que entre otros datos, tienen PCC positivo.

http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/fundacioCatedraIberoamericana/index/assoc/eduardo_.dir/eduardo_zuniga.pdf

Se considera que una buena prueba diagnóstica tiene 3 características:

1. Buena sensibilidad para detectar un gran número de pacientes

2. Buena especificidad para limitar el número de falsos positivos, tanto como sea posible
3. Que sea detectable tempranamente en el suero, para ayudar con el diagnóstico temprano.

La prueba anti PCC, de segunda generación, también sirve para el diagnóstico temprano, y cumple con las consideraciones de una buena prueba diagnóstica.

Los primeros estudios con anti PCC2 demostraron una sensibilidad parecida a la del FR, pero con una especificidad casi absoluta para AR. La sensibilidad encontrada fue de hasta 80%. En cambio se observó que el grupo de controles sanos o de enfermos pero sin AR, el PCC solo estuvo positivo en 1% al 5% respectivamente. Con el FR, en cambio, los valores respectivos fueron de 10% y 20%.

Las dos pruebas usadas en conjunto aumentan la sensibilidad, y ya que cerca de un 40% de pacientes con AR FR seronegativos son positivos para PCC; adiciona substancialmente el potencial diagnóstico del mismo.

Su utilidad radica en:

- Tan sensible como el FR IgM, pero más específico en la enfermedad temprana y establecida
- Podría predecir el desarrollo eventual de AR si se la encuentra en la artritis indeferenciada
- Es un marcador de enfermedad erosiva en AR
- Podría detectarse en individuos sanos años antes del inicio clínico de AR.

http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/fundacioCatedraIberoamericana/index/assoc/eduardo_.dir/eduardo_zuniga.pdf

Además de su especificidad, los anti-CCP pueden ser detectados en los estadios tempranos del padecimiento y pueden predecir el resultado de la enfermedad clínica.

En el líquido sinovial se han encontrado anticuerpos y células plasmáticas formadoras de anticuerpos anticitrulinados en pacientes con AR. Considerando que los anticuerpos anticitrulina (anti-CCP y anti-MCV) son muy específicos para AR, podemos especular

que estos pueden aportar información acerca de la etiología de este padecimiento, particularmente acerca de la citrulinación de proteínas y de las enzimas que participan en la conversión de la peptidilarginina a peptidilcitrulina.

Se ha reportado la identificación de las dianas epiteliales de varios autoanticuerpos específicamente asociados con la AR, como variante de la (pro) filagrina. Estos dianas corresponden a proteínas denominadas (“citrulinadas”), de las cuales, como ya se mencionó, sus residuos arginil han sido transformados postraduccionalmente en residuos citrulina por una PAD y, son reconocidos por los autoanticuerpos de manera específica.

Estos autoanticuerpos frente a las proteínas citrulinadas son secretados por células plasmáticas del tejido sinovial y su diana principal corresponde a formas citrulinadas de las cadenas alfa y beta de la fibrina, abundantes en el tejido. La síntesis de estos en el tejido sinovial reumatoide y la existencia en ese sitio de la diana antigénica específica, constituye un fuerte argumento para la participación de este conflicto inmunológico específico en la patofisiología de la AR.

Muestran una sensibilidad razonable y una especificidad diagnóstica elevada. Estos auto-anticuerpos pueden estar presentes al inicio del padecimiento y predicen la artritis erosiva. En consecuencia la incorporación como un criterio adicional puede mejorar la certeza de los criterios de la American College of Rheumatology, generalmente usada para la clasificación del padecimiento.

La citrulina es un aminoácido inusual proviene de la eliminación de la arginina; dicho proceso enzimático es realizado por peptidilarginino deiminasa (PAD) Su actividad enzimática está relacionada con los estrógenos anticuerpos antipeptidos citrulinados

2.2.2 SU VALOR COMO MARCADOR DE SEVERIDAD

El PCC, además de ayudar en el diagnóstico, facilita el determinar que pacientes tendrán un pronóstico más severo. Se considera que estos pacientes desarrollarán eventualmente erosiones articulares y óseas evidenciables en estudios radiográficos. No

se ha encontrado relación en la ausencia de anticuerpos anti PCC y la remisión de artritis reumatoide. Se acepta que los datos de resultados de anti PCC se complementan con los resultados de FR y, la presencia del epítipo compartido, para tratar de pronosticar la severidad que tendría un paciente con artritis reumatoide.

Resulta curioso, que al igual que el factor reumatoide, su presencia no indica solamente la probabilidad diagnóstica, sino una enfermedad más agresiva, como si la artritis reumatoide ya dividida en factor reumatoide negativo y positivo (precisamente a la diferencia en cuanto a severidad), pudiera ser ahora dividida en PCC positivo y PCC negativo. Incluso, me parece probable que debido a estas diferencias clínicas, correlacionadas con característica serológicas específicas, sugerirían dos o más enfermedades bastante similares clínicamente, pero fisiopatológicamente distintas.

http://www.uib.es/catedra_iberamericana

DEFINICIÓN DE PALABRAS CLAVE:

Artritis Reumatoide: La artritis reumatoide es una enfermedad que afecta las articulaciones o coyunturas. Causa dolor, hinchazón y rigidez. Si una rodilla o mano tiene artritis reumatoide, usualmente la otra rodilla o mano también está afectada. Esta enfermedad ocurre a menudo en más de una articulación y puede afectar cualquiera de las articulaciones. Las personas con esta enfermedad pueden sentir malestar y cansancio, y a veces pueden tener fiebre.

Algunas personas tienen la enfermedad sólo por unos cuantos meses, o por uno o dos años. Después desaparece sin causar daños. Otras personas tienen épocas en que los síntomas empeoran (brotes) y épocas en que se mejoran (remisiones). En los casos más graves, la enfermedad puede durar muchos años o toda la vida. Esta forma de la enfermedad puede causar daños graves a las articulaciones.

http://www.niams.nih.gov/Portal_en_espanol/Informacion_de_salud/Artritis/rheumatoid_artritis_ff_espanol.asp

Anti Ccp: Los péptidos citrulinados son proteínas que contienen residuos de citrulina. La citrulina es un constituyente esencial de los determinantes antigénicos reconocidos por anticuerpos específicos en la AR. La citrulina es un aminoácido postraducciona, sintetizado a partir de la modificación de otros aminoácidos como la arginina mediante la intervención de la enzima peptidil arginina deiminasa.

Citrulina: anticuerpos citrulina es una proteína inmune (anticuerpos) que se une a un aminoácido no estándar que se forma mediante la eliminación de los grupos amino de los aminoácidos naturales, arginina. Anticuerpos citrulina se miden con un examen de sangre que se analiza en los laboratorios.

Pruebas serológicas: Pruebas diagnósticas basadas en la respuesta inmunitaria

PÉPTIDO.

Son un tipo de moléculas formadas por la unión de varios aminoácidos mediante enlaces peptídicos. Los péptidos, al igual que las proteínas, están presentes en la naturaleza y son responsables por un gran número de funciones, muchas de las cuales todavía no se conocen.

AUTOINMUNE

Es la falta de un organismo para reconocer sus componentes propios como "sí", lo que permite una respuesta inmune contra sus propias células y tejidos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIALES

3.1.1 LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN:

La presente investigación se realizó en el laboratorio del Hospital de la Policía del Cantón Quito, provincia del Pichincha.

3.1.2. PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN:

Este estudio se realizó entre los meses de junio a diciembre 2013.

3.1.3. RECURSOS EMPLEADOS

3.1.3.1. Talento Humano:

- Investigador
- Pacientes
- Tutor

3.1.3.2. Recursos Físicos:

- Insumos de oficina
- Kit de reactivos para Elisa
- Equipo automatizado de ELISA o Lector de absorbancia
- Equipo de laboratorio
- Lector de micropipetas
- Software para cálculos de resultados
- Pipeta multicanal, o de repetición ul.
- Mezclador Vortex
- Micropipetas con jeringa de un solo uso para 10 ul. 100 ul, 1000 ul.
- Reloj de laboratorio
- Agua destilada o des ionizada
- Probeta graduada para 1000 ml.
- Contenedor de plástico para la solución de lavado diluida

3.1.4. UNIVERSO:

Los pacientes de la consulta externa derivados de los servicios de reumatología del Hospital de la Policía de Quito, desde los meses de Junio a Diciembre del 2013.

3.1.5. MUESTRA:

Son los pacientes derivados de los servicios de reumatología del Hospital de la Policía, que han requerido este tipo de examen.

De los pacientes que se atienden en el Hospital de la Policía; que acudieron a la consulta externa, que han requerido este tipo de prueba con anticcp, se tomó como muestra 83 pacientes. La muestra en la que se realizó el estudio fue deducida con criterio estadístico. En los criterios de inclusión todas las pacientes mujeres que fueron derivadas de los servicios de reumatología para investigar artritis reumatoide.

En los criterios de exclusión, se excluyeron los pacientes masculinos.

3.2. MÉTODOS

1.2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Métodos observacional descriptivo

3.2.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

No experimental

3.2.3 TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN

Fueron revisadas historias clínicas de pacientes para AR durante los meses de investigación.

Se recogieron muestras de sangre de los 83 pacientes con o sin diagnóstico de Artritis Reumatoide, en el área de consulta externa del Hospital de la Policía de Quito. Se realizó el análisis del suero de la muestra de sangre en el laboratorio; según las especificaciones del fabricante del reactivo de antipéptido cíclico citrulinado por medio del método de ELISA, considerando los siguientes valores de cohorte: negativo hasta < 20 u/ml., positivo ≥ 20 u/ml. Con otro fabricante de reactivo negativo 30 u/ml. y positivo > 30 u/ml. Se observó y se realizó el análisis de las muestras.

El análisis de las muestras de sangre fue realizado por las doctoras, certificadas del laboratorio del Hospital de la Policía de Quito.

Luego se leyó la absorbancia para sacar los rangos de AR en cada paciente. Toda la información recogida fue procesada en la base de datos en un sistema de computación, compatible con el análisis estadístico para los respectivos resultados.

RECOGIDA DE MUESTRA

- Dejar coagular la sangre y obtener el suero por centrifugación
- Se debe prevenir la utilización de sueros hemolíticos, lipémicos e ictericos
- Las muestras de sueros y plasmas pueden conservarse durante un período máximo de 5 días con refrigeración y temperaturas entre 2 a 8° C
- No se recomienda la utilización de sueros desactivados frente al calor.

Una de las pruebas de laboratorio más utilizadas para el diagnóstico de AR es el test antipéptido cíclico citrulinado, se utilizan como antígeno péptido que son citrulinado.

RECOGIDA DE MUESTRAS Y PREPARACIÓN.

Una de las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de Artritis Reumatoide es el test antipéptido cíclico citrulinado. Se utilizan como antígeno péptido que son citrulinados (conversión del aminoácido arginina a citrulina) por medio de la enzima PAD (péptil arginina deaminasa).

Este proceso ocurre normalmente durante varios procesos fisiológicos, como por ejemplo durante la apoptosis, queratinización o durante la inflamación con el fin principal de eliminar las células más fácilmente. En pacientes con AR, sin embargo, el sistema inmune adaptativo reconoce estos antígenos y crea anticuerpos contra ellos, los llamados anticuerpos anticcp. La más utilizada para la detección de péptido citrulinado es IgG.

ELISA:

Esta prueba es de vital importancia en la clínica ya que presenta mayor especificidad (capacidad para detectar verdaderos negativos) que otras pruebas como el factor reumatoide, tiene un valor pronóstico muy importante al ser detectado años antes de que aparezcan los primeros síntomas (con un promedio de 5 años) y de predecir no sólo la enfermedad, sino un subtipo más agresivo y erosivo.

El fundamento del ELISA anti-CCP es el mismo en cualquier otro tipo de ELISA tipo 'sandwich'. En los pocillos se encuentran ya los antígenos, péptido cíclico citrulinado; lo que hace falta son los anticuerpos presentes en el suero, de ser positivo el paciente.

Procedimiento:

- Poner el reactivo a temperatura ambiente por media hora.
- Ponemos 10 landas de suero en cada tubo con 1000 de diluyente de la muestra.
- Ponemos los microposillos.
- Uno para el positivo, uno para el negativo, uno para el calibrador.
- Mezclar bien en el rotor los tubos.

- Poner 100 landas de calibrador.
- 100 landas de control positivo
- 100 landas de control negativo
- Poner el suero del paciente diluido (100 landas en cada pocillo). Cubrimos con adhesivo y dejamos por una hora a temperatura ambiente.
- Una vez que pasa la hora se bota el contenido y lavamos 3 veces con solución de lavado 300 landas por pocillo; secamos volteando los posillos en una toalla de papel absorbente; luego agregamos 100 landas del conjugado de IgG y cubrimos con el adhesivo; dejamos por 30 minutos a temperatura ambiente.
- Pasado este tiempo, botamos y lavamos otra vez, agregando 300 landas con solución de lavado. Luego volteamos los posillos y secamos.
- Agregar el sustrato 100 landas a todos los posillos y mezclar bien.
- Tapamos por media hora con cinta adhesiva a temperatura ambiente; después de este tiempo sobre el sustrato se le coloca 100 landas de solución de parada y se deja 10 minutos antes de leer la absorbancia. Si el valor es por encima de los 20 u/ml, lo consideramos positivo.

Armando Flores.2013

4.- RESULTADOS

Se obtuvieron los siguientes resultados los 83 pacientes que fueron derivados de los servicios de reumatología del Hospital de la Policía de Quito, representan el 29.32% con un rango de edad 20-55. En cuanto al género 100% fueron mujeres. En el análisis del suero sanguíneo para determinación de antipéptido cíclico citrulinado, se observó 47 muestras positivas para AR. Se encontraron un rango medio de 40,42 % y un rango elevado de 59.57% positivos de pacientes con daño articular. Estos resultados fueron altamente significativos comparados con los controles.

4.1 PACIENTES ESTUDIADOS PARA AR CON RESULTADOS POSITIVOS Y NEGATIVOS QUE ACUDEN A LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE LA POLICÍA DE QUITO N° 1 EN EL PERIODO JUNIO-DICIEMBRE DEL 2013.

PACIENTES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Positivos	47	56.63 %
Negativos	36	43.37 %
Total	83	100%

Fuentes: Datos

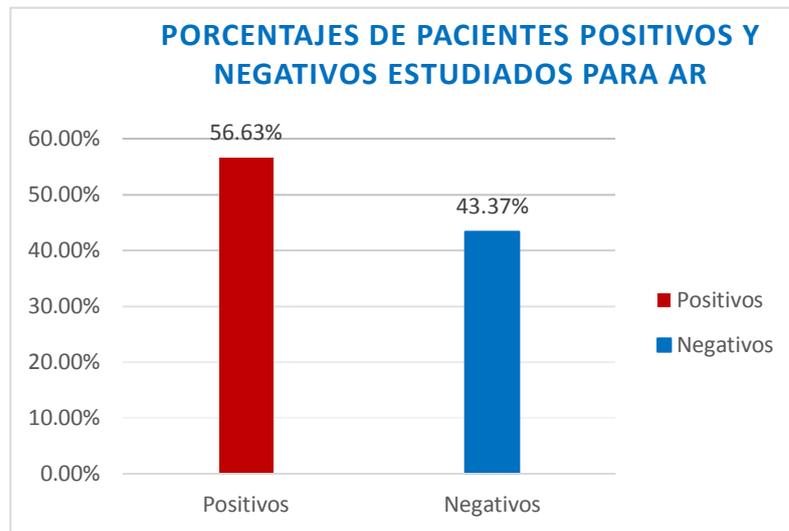
Elaboración: Autora

Cuadro: Pacientes positivos y negativos estudiados para AR del Hospital de la Policía de Quito.

ANÁLISIS.

En el análisis de las muestras de los pacientes del Hospital de la Policía de Quito, de acuerdo a los valores de cohorte, dieron 56.63% positivos y 43.37% negativos.

Según el estudio en los resultados se obtuvo, para el péptido cíclico citrulinado, una especificidad del 100% y, sensibilidad del 91.5%



4.2 DIAGNOSTICO CLÍNICO

PACIENTES POSITIVOS CON RANGO MEDIO Y RANGO ELEVADO CON DAÑO ARTICULAR.

CUADRO N°2

PACIENTES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Positivos Medios	19	40.43 %
Positivos Elevados	28	59.57 %
Total	47	100%

Fuentes: Datos

Elaboración: Autora

Diagnóstico de pacientes positivos medios y positivos elevados.

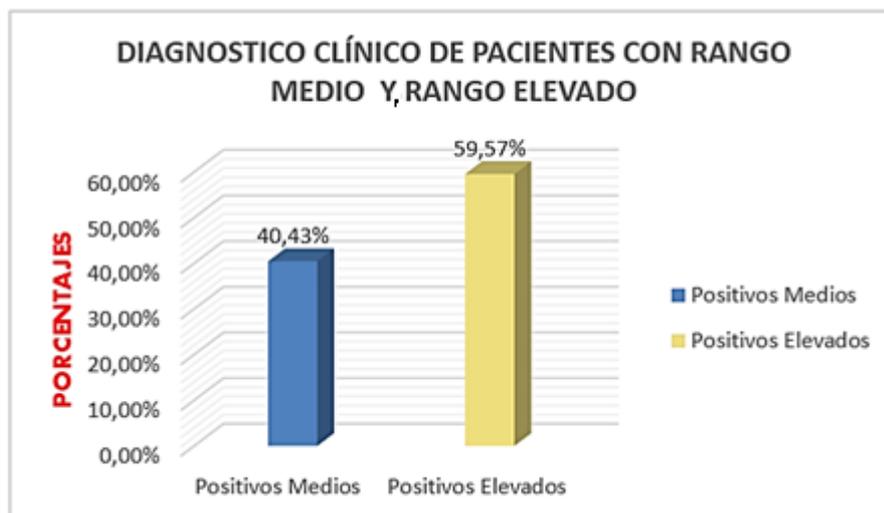


Gráfico 4.2 Representación en barras de los porcentajes de rango medio y positivos rango elevado.

CUADRO N° 3

Edad de los pacientes positivos para AR derivados de los servicios de reumatología del Hospital de la Policía Quito, entre junio a diciembre 2013.

Edad años	FRECUENCIA	PORCENTAJE
20-30	8	17.08
30-40	10	21.27
40-50	15	31.93
50-55	14	29.78
Total	47	100%

Fuentes: Datos

ANÁLISIS.

En el análisis de la edad, podemos ver que el rango desde 40-50 tiene el mayor porcentaje, con 31,93%

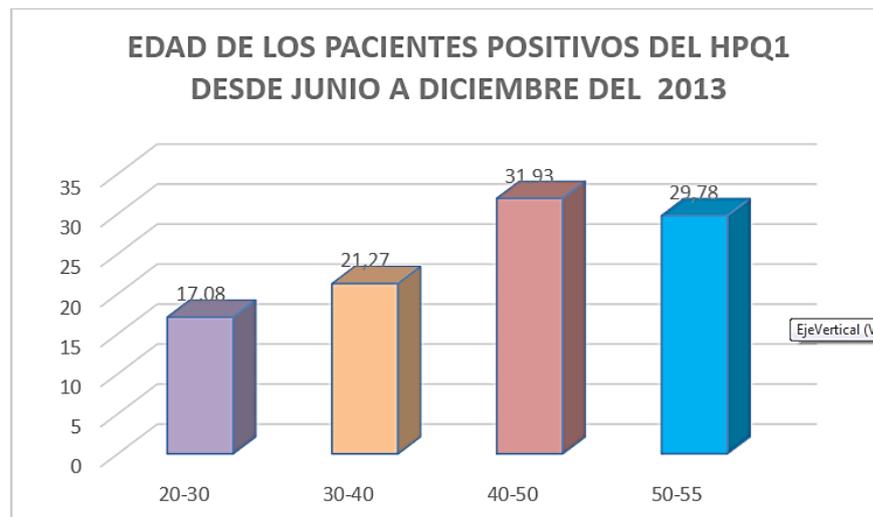


Gráfico N° 3 de pacientes con AR, según la edad

Fuentes: Datos

Elaboración: Autora

PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

CUADRO N° 4

ANTICCP	POSITIVOS
Media	178.18
Mediana	190.61
Moda	21.70
Nivel Máximo	431.20
Nivel Mínimo	21.00
Varianza	19.027
Desviación Típica	18.63
Coefficiente de Variación (CV)	10.45%

Valores estadísticos establecidos en los pacientes positivos

Fuente: Datos

ANÁLISIS.

De la muestra analizada se puede establecer los valores estadísticos con un promedio de 47 pacientes positivos con AR, con un coeficiente de variación de 10.45%, como se aprecia en el Cuadro N°4

CUADRO N° 5

Resultados del péptido cíclico citrulinado con porcentajes de pacientes positivos y negativos del mes de junio del 2013

PACIENTES	FRECUENCIA	%
Positivos	10	62.5
Negativos	6	37.5
Total	16	100 %

Fuente: Datos

ANÁLISIS.

En las muestras analizadas del mes de junio del 2013 se observó una muestra positiva para AR, con anticcp de 62.5% y el 37.5% negativos; demostrando que el mayor porcentaje lo representa los pacientes con AR.

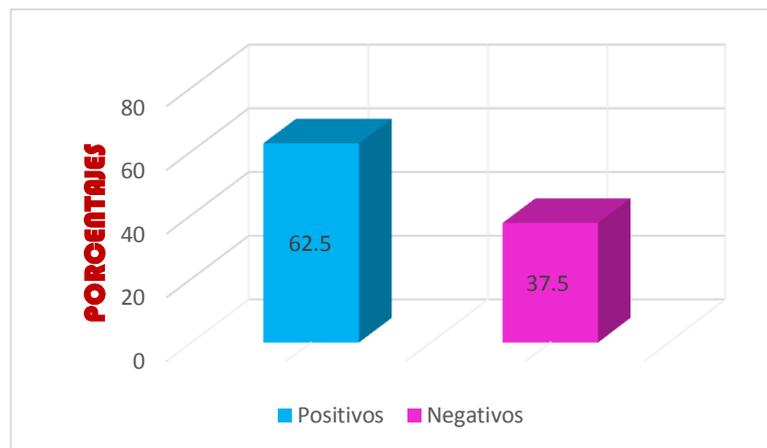


Gráfico N° 5. Representación en barra de pacientes positivos y negativos del anticcp del mes de junio.

CUADRO N° 6

Porcentaje de pacientes positivos y negativos de AR en determinación con anticcp del mes de julio del 2013.

PACIENTES	FRECUENCIA	%
Positivos	10	76.93
Negativos	3	23.07
Total	13	100 %

Fuente: Datos

ANÁLISIS.

En el mes de julio del 2013 de las muestras que se tomaron para el estudio resultaron 10 positivos (76,93%) y 3 negativos (23,07) .

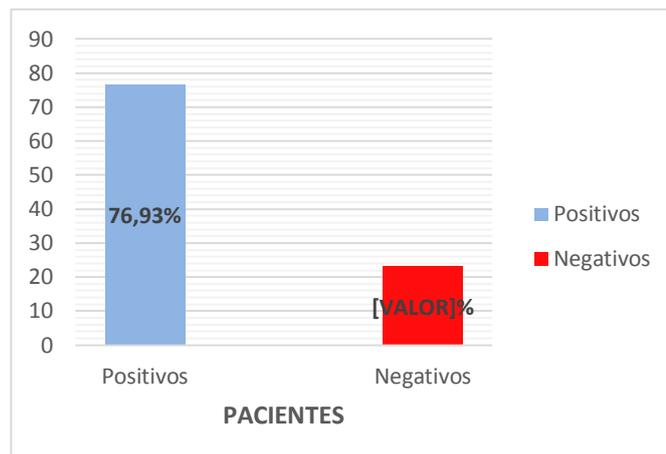


Gráfico N° 6. Representación en barra de pacientes positivos y negativos del mes de julio.

CUADRO N° 7

Porcentaje de pacientes positivos y negativos obtenidos con anticcp del mes de agosto del 2013.

PACIENTES	FRECUENCIA	%
Positivos	8	66.67
Negativos	4	33.33
Total	12	100 %

Fuente: Datos

ANÁLISIS.

En las muestras analizadas del mes de agosto del 2013 se obtuvieron 8 casos positivos (66,67%) y 4 negativos (33,33%)

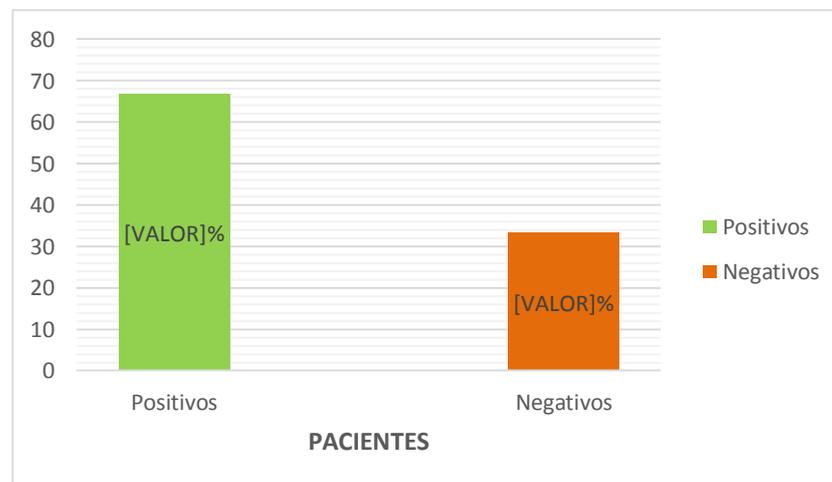


Gráfico N° 7 Representación en barras de pacientes positivos y negativos del mes de agosto.

CUADRO N° 8

Porcentaje de pacientes positivos y negativos obtenidos con anticcp de el mes de septiembre del 2013.

PACIENTES	FRECUENCIA	%
Positivos	3	50
Negativos	3	50
Total	6	100 %

Fuente: Datos

ANÁLISIS.

En las muestras analizadas del mes de septiembre se observó 3 casos positivos (50%) y 3 negativos (50%)

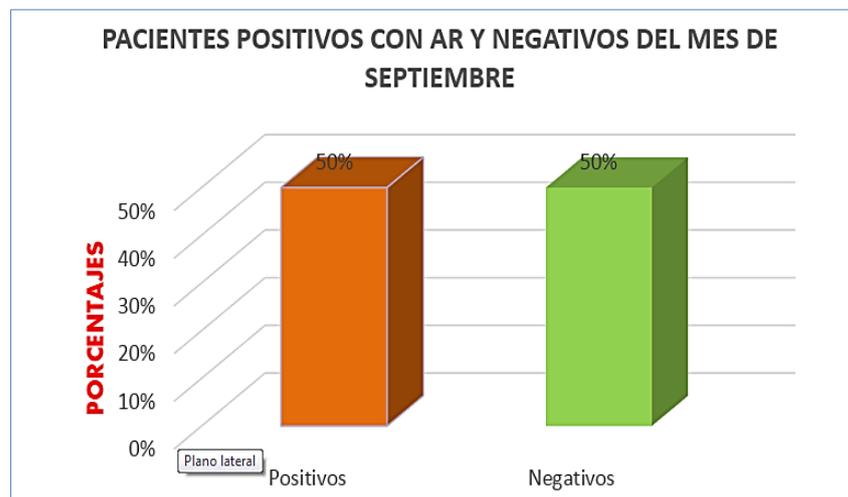


Gráfico N° 8 Pacientes positivos con AR y negativos del mes de Septiembre.

CUADRO N° 9

Porcentaje de pacientes positivos y negativos obtenidos con anticcp de el mes de octubre del 2013.

PACIENTES	FRECUENCIA	%
Positivos	6	60
Negativos	4	40
Total	10	100 %

Fuente: Datos

ANÁLISIS.

En el mes de octubre del 2013 en el análisis de las muestras con anticcp dieron para AR 6 positivos (60%) y 4 negativos (40%)

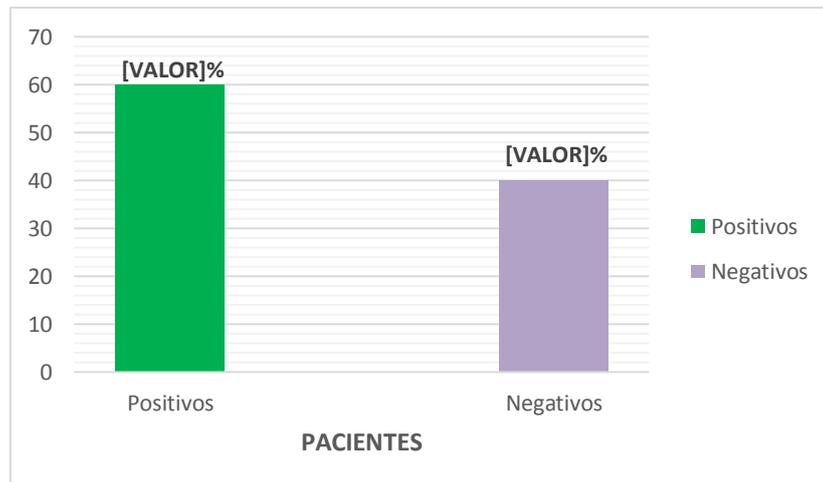


Gráfico N° 9 de pacientes positivos y negativos en el análisis con anticcp para detectar AR.

CUADRO N° 10

Porcentaje de pacientes positivos y negativos de AR analizados con anticcp del mes de noviembre del 2013.

PACIENTES	FRECUENCIA	%
Positivos	7	50
Negativos	7	50
Total	14	100 %

Fuente: Datos

ANÁLISIS.

En las muestras analizadas del mes de noviembre del 2013 dieron 7 para positiva (50%) y 7 negativos (50%)

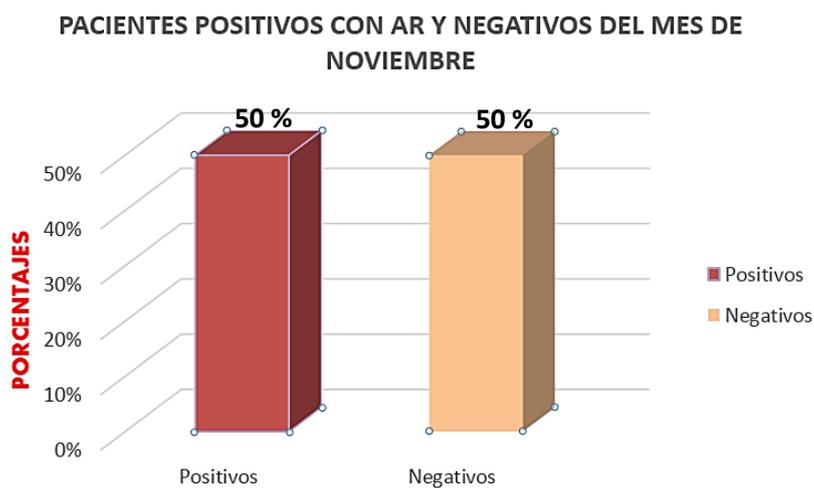


Gráfico N° 10 Representación en barras positivos y negativos del mes de Noviembre

CUADRO N° 11

Porcentaje de resultados positivos y negativos con AR analizados con anticcp del mes de diciembre del 2013.

PACIENTES	FRECUENCIA	%
Positivos	3	25
Negativos	9	75
Total	14	100 %

Fuente: Datos

Elaboración: Autora

ANÁLISIS.

En las muestras analizadas para AR con anticcp en el mes de diciembre del 2013 dieron 3 positivos (25%) y 9 negativos (75%) bajando el rango de positivos.

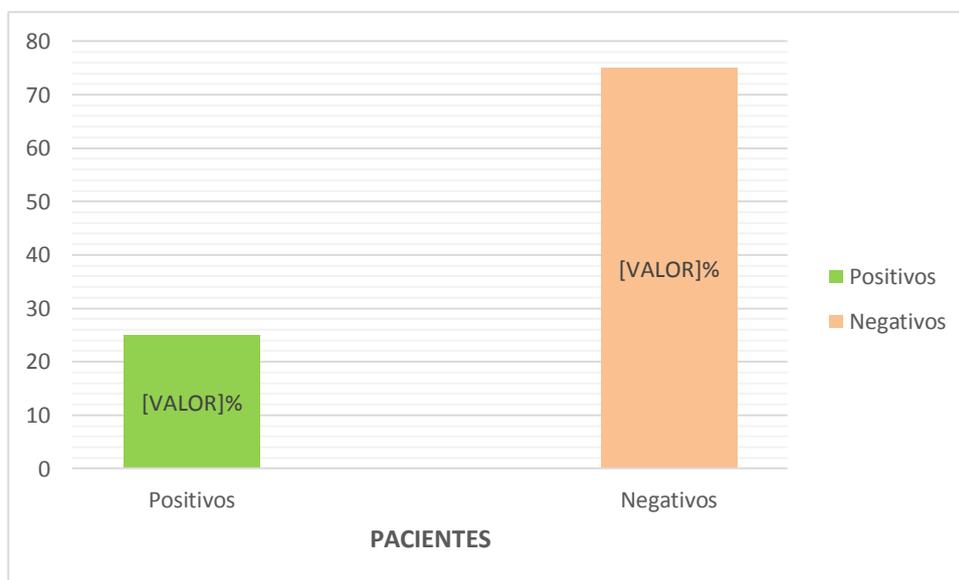


Gráfico N° 11. Representación en barras de paciente positivos y negativos de el mes de diciembre del 2013

CURVA DE POSITIVOS Y NEGATIVOS DE ANTIPÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO

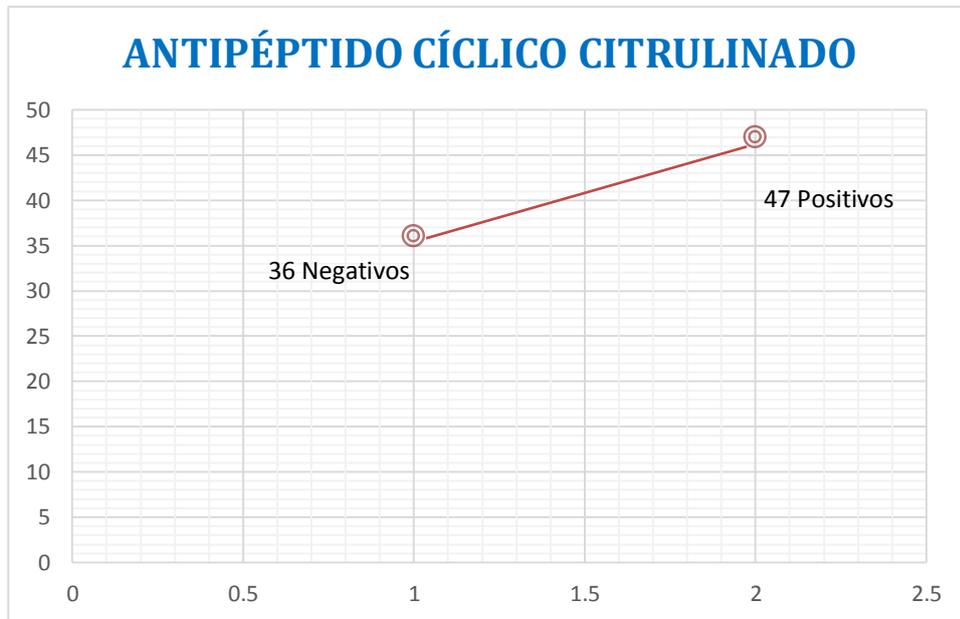


Gráfico Estadístico de la relación de valores de artritis reumatoide positivo y negativo.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

Según los objetivos planteados en la investigación se realizó la determinación de antipéptido cíclico citrulinado, en pacientes con o sin diagnóstico de Artritis Reumatoide, detectando la AR en los pacientes derivados de los servicios de reumatología del Hospital de la Policía de Quito, para que se les dé, el tratamiento requerido y evitar el daño articular; y, por ende, mejorar la calidad de vida del paciente. Se evaluó el anticcp según el tipo de paciente para que los médicos den la información respectiva. Esta prueba facilita la detección temprana de AR en pacientes que inician con un cuadro de artritis indiferenciada.

Se estudiaron 83 muestras de pacientes de las cuales 56.63% positivos.

En los pacientes positivos que no han seguido un tratamiento antirreumático y, no se han realizado controles, ya presentan daño articular con el paso del tiempo. Este tipo de pacientes que no recibe tratamiento presentará una patología más severa, con daños irreversibles, correlacionando el tiempo de diagnóstico de los pacientes positivos con AR.

Al evaluar el antipéptido cíclico citrulinado se puede observar que estos anticuerpos tienen una sensibilidad y alta especificidad diagnóstica de AR, debido a que no suele ser encontrada en el suero de personas sanas.

Aunque el diagnóstico de la AR se basa sobre todo en los síntomas clínicos, las pruebas de laboratorio que detectaran los anticuerpos, como los anticcp, ayudan al diagnóstico. La utilidad de estos anticuerpos en establecer la AR ha sido demostrada, pero también se necesita monitorización de esta enfermedad. Además, la capacidad de estas pruebas para predecir el desarrollo de la enfermedad puede permitir su uso como herramienta de tamizaje de poblaciones en riesgo. El tratamiento eficaz, es esencial para reducir o revertir la morbilidad.

5.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar las pruebas de antipéptido cíclico citrulinado para detectar tempranamente la artritis reumatoide, por ser un buen predictor del desarrollo de esta enfermedad con un control periódico por lo menos de cada 6 meses; especialmente en pacientes positivos.
- Evaluar actividad y daño articular; dar educación al paciente, tiempo de inicio del tratamiento, reposo y ejercicio físico; terapia ocupacional.
- El tratamiento precoz es esencial y debe ser continuo para evitar el deterioro de las articulaciones afectadas.
- Que se dé información al paciente que cuando más severa es la enfermedad más fuerte será el tratamiento, los mismos que tienen efectos secundarios.
- A los médicos vigilar los efectos adversos de la droga según sea el caso.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Quintana. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008; 15(06/2013) 9: 5
2. Bosellos, Fedele AL, Peluso, Gremesse E, Tolusso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-Progression. *Ann rheumdis* 2011; 70(7):1292-5
3. Bax M, Van Heemst J, Huizinga tw, toes RE genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned *Immunogenetics* 2011; 63(8): 459-66
4. Cardiel MH. First latin america position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (revista en linea)* 2006 (accesado 11 de abril 2010) 45 (suppl 2): (iit-ii22). Disponible en: URL: <http://rheumathology>. 05/07/2013 16:25
5. Carell E., Vasquez I, Larrosam, Rodríguez- cros JR, Hernández MV, Gratacos J, et al. Disability measured by the modifiel halth assessment questionnaire in early rheumatoid arthritis: pronostic factors after two years as fowwup *clin exp rheumatol* 2009, 27(2):284-91
6. Craig SM, yuf, Curtis JR, Alarcon GS, connDL, JonaSB, ctal vitamin D status and its associations with diseade activity and seveity in Afpican americans with recent-onset rheumatoid arthritis *SJ rheumatol* 2010; 37(2); 275-81
7. E. Noain, J. Martínez de Morentin: Artropatía neuropática de hombre 7 de junio de 2013.
8. Eligio Rosado Davila, septiembre 2010/Tesis Artritis reumatoide y el Pulmon reumático/pag 1- universidad de Guatemala. 05/07/2013; 18:20
9. Firestein GS, editor. *Kelley's textbook of rheumatology*, 8 ed, Estados Unidos Saunders, 2008. P (58)-63 12/07/2013; 16:30
10. Fransen J. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Rheum it Dis Clin Nort Am [revista en línea]* 2009 [accesado del 3 de Abril 2010]. 4:34-56. Disponible en: http://www.mdconsult.com/das/article/body/201680168-4/jorg=clinics&source=M1&sp=22748257&sid=1000015112/N/728470/s0889857_x09000702.pdf?S EQ N027&issn0889-857X . 14/07/2013; 18:16

<http://www.latindex.ucr.ac.cr/med001-03.php> (25/07/2013 - 17:40)
http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/Enfermedades_Reumaticas.php (27/07/2013 - 16:00)
<http://www.slimdeshare.net/josealfredopere2r/factores-de-riego-fra-artritis-reumatoide>. 16/06/2013 17:35

11. James R. *Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis*. *N Engl J Med*.4:98-122. [Revista en Línea] 2004. [Accesado el 3 de Abril 2010]. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/350/25/2591.pdf>. 28/07/2013; 15.23
12. Josealfredopere2r on jul 30. 2012 pag. 8
13. Kallberg H, Jacobsen S, Bengtssonc, Pedersen, Mpadyokovl, Garred P, et al. *alcohol consumption is associated with de crased risk of rheumatoid arthritis results from two Scandinavian case control studies ann rheum dis 2009; 68 (2): 222-7*
14. Kerr TS, SabhiI, Richards JS, Caplan2, Cannon GW, Reimold A, ctal, *prevalence of vitamin D deficity on rheumatoid arthritis prevalence , determinants and associations with disease activity and disability arthritis res ther 2010; 10(6): R216*
15. Kokkonen H, Mullazehim, BerglinI, Hallmans G, Wadell G, Ronnelid J, et al *antibodies of IgG, IgA y IgM isot y pes against cyclic citrullinated; peptide procede the development of rheumatoid arthritis res ther 2011;13(1): 1213. URL <http://fci.uib.es/Servicios/libros/veracruz/zuniga/III.-PEPTIDO-CICLICO-CITRULINADO.cid213162>*
16. Lupis Flores Rivera 07/06/2009 *reedveldfc,ha2esjm,howtodiagnosereumatoid.arthritisarly: a petition model for persistente(crosive) arthistis. Arthritis rheuan 2008; 46; 35765. (08/02/2013 16:45) P. 18-23 ; 28/07/2013; 18:21*
17. Lundberg K, WegnerN, yucal-lindbergt, Vendale SPJ *Periodontitis in RA- the citrullinated enolase connection nat rev rheumatol 2010; 6 (12): 727-30*
18. Llanos C. *Actualizaciones Terapéuticas en Artritis Reumatoidea. Medicina Interna de Chile (Monografía en línea) 2004 (accesado 19 de Abril de 2010); 1(2).*

19. Markatseli TE, Voulgari PV, Alamanosy, Drosos AA *Prognostic factors of radiological damage in rheumatoid arthritis: a 10 year retrospective study rheumatol* 2011;38(1): 44-52
20. Manjari, I.2 Catherine Morgen, I. Deborah P. M Symmons *Modifiable risk factors for Ra: prevention, better treatment?, I and Iam N. Bruce corresponding. Author I.2.3, oxford: rheumatology (oxford), 2012 vol. 499-512. 10/08/2013; 16:11*
21. Miguel Ángel Domingo Ruiz Granada, 2009 16:20 Junio 2013
www.hun.es/servicios_asistenciales/farmacia/hospitalaria/ficheros/tesis/doctora lMigue_Ángel_Domingo_Ruiz.pdf
22. Moreno A. *Evaluación pre y post operatoria. Artritis Reumatoide [revista en línea] 2005 [accesado 15 de Julio de 2010] 28 (12). Disponible en: URL: <http://www.encolombia.com/reuma722000-evaluacion2.htm>. 06/08/2013; 14:18*
23. *Oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/45suppl.2ii7*
24. Pikwerm, bergstrom U, Nilsson JA, Jacobss, Turesson c. *rheumatoid arthritis. Am Rhcdis* 2011
25. Pruijm GJ, Wiika, van Venrooid WJ *the use of citrulinated peptides and proteins por the diagnosis of rheumatoid arthritis res ther* 2010;12(1): 203
url:www.reumatologiaclinica.org/esinterlecciones.
26. Rohekar 4, PopeJ. *Test.retest reliability of patient global assessment and physician global assessment in rheumatoid arthritis Jrheumatol* 2009; 36 (10): 2178-82
27. Rosell M, Wesley AM, Rydin K, Klareskogl, Alfredsson L. *Dietary Fish and Fish oil and the risk of rheumatoid arthritis epidemiology* 2009; 20(6): 896-901
28. *Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la guía práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología, 2007. 11/08/2013; 17:15*
29. *Autor: Freddy Damian, Luis Mejia, Cristhian Eduardo Freire Cuestas /Tesis UTPL de especificidad y sensibilidad del anticcp. / fecha publicación 27/10/2011. URL [http:// UTPL.cd.ec/handle123456789/641](http://UTPL.cd.ec/handle123456789/641). 02/07/2013; 16:12.*

30. Rosales-Hoja, Arevalo-ortiz-128. *Ula. Volum4/nov3/2009* 05/08/2013; 14:05
 URL: <http://aisunonikki.blogspot.com/2013/05/anti-ccp-elisa.html> 20/08/2013
 15:08
31. Van der Woude D, Rantapao_Dahlqvist SS, Ioan_Facsinay A, Ommekinkc, Schwartc CM, verpoort Kn, et. EPITOPE spreading of the anti citrulinado protin antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum dis* 2010;69 (8): 1554-61 URL: www.hospitalmetropolitano.org2014
32. Vanvenroijwj, Prujim <jm. Citrullination a small change for a protein whit great consequences for reumathoid arthritis. 2008,2,249,51 – 06/03/2013 17:20
33. Weiss JE. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rhem Dis Clin Nort Am* 56:130-143. [revista en línea] 2007. [accesado el 3 de Abril 2010]. Disponible en: URL: <http://www.mdconsult.com/das/article/bodyI210680168-e>,” 20/08/2013; 15:32
34. Wells GA, Becher JCP, Teng J, Douglas M, Schiff MH, Smolen JS et al. Validation of the Disease Activity Score 28 (DAS28) and EULAR response criteriabased on CRP against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on ESR *Ann Rheum Dis*2008; doi:10.1136/ard.2007.084459. 20/08/2013 ; 15:50 URL: <http://aisunonikki.blogspot.com/2013/05/anti-ccp-elisa.html> 20/08/2013 15:08

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000431.htm>
http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1760/66/00660072_LR.pdf
http://escuela.med.puc.cl/apuntes_reumatología/artritisreumatoide.html
<http://www.revclinesp.es/en/manifestaciones-clinicas-articulares-artritis-reumatoide/articulo/10017486/>
http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/espondilitis.php
http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/fibromialgia.php
http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/gota.php
http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/artritis_idiopatica_juvenil.php
http://www.ser.es/pacientes/enfermedades_reumaticas/lupus.php
<http://es.wikipedia.org/wiki/reumatologia>
<http://es.scribd.com/doc/21018419/modulo-dereumatologia-dr-carlos-vinivio>
http://www.uib.es/catedra_iberamericana
http://bibloteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8728.pdf
http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/fundacioCatedraIberoamericana/index/assoc/eduardo_.dir/eduardo_zuniga.pdf
http://www.medicalcriteria.com/es/criterios/reu_ar_es.htm
http://es.wikipedia.org/wiki/Anticuerpos_antip%C3%A9ptidos_c%C3%ADclicos_citrulinados
<http://www.artros1.com.mx/artritis.html>
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552008000100008
http://www.ser.es/wiki/index.php/Artritis_reumatoide#Medidas_generales
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000431.htm>
http://www.ser.es/wiki/index.php/Artritis_reumatoide#Etiolog.C3.ADa_de_la_AR
http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8728.pdf

7. ANEXOS

7.1 ENCUESTA

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**DETERMINACION DE ANTI CCP EN PACIENTE MUJERES CON ARTRITIS
REUMATOIDE DEL HOSPITAL DE LA POLICÍA DE QUITO.**

Fecha: _____ No. Registro Información _____

No. Carnet Hospitalario _____

Nombre: _____ Edad: _____

Sexo: _____

PROFESIÓN:

No trabaja Ama de Casa Empleada fabrica/industria

Oficina comerciante

ENFERMEDADES CONCOMITANTES:

http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8728.pdf

7.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,autorizo a la Dra. **RELY MÓNICA REYES ROMERO** a tomar muestra de mi sangre para realizar la prueba de péptido cíclico citrulinado, la cual no tendrá costo alguno para mí. Se me ha informado proveniente acerca de los riesgos de la confidencialidad de los resultados y su uso para una tesis de grado previo al Título de Magister, así como su propósito científico para mejor entendimiento de la enfermedad, conocida como artritis reumatoide en la población.

.....

Nombre del Paciente

C.I.:

7.3 GLOSARIO

ADMARDS. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que alivian los síntomas y ayudan a controlar la AR, modificando la evolución de la enfermedad.

Aines. Antiinflamatorios no esteroides.

Apoplejía. Es la salida de sangre de un vaso circundante.

Glucocorticoides. Es un grupo de antiinflamatorio relacionado con el cortisol una hormona esteroidea natural producida por el organismo.

Histocompatibilidad. Condición inmunológica que determina la intolerancia del organismo al trasplante, a la transfusión o al injerto de un tejido de la misma o de otra especie.

Hipertrofia. Es el desarrollo excesivo de un tejido, de un órgano o de una zona completa de nuestro cuerpo se debe al aumento volumétrico de las células.

Les. Lupus eritematoso sistémico.

MARBS. Fármacos que son modificadores de la respuesta.

Necrosis. Es la muerte de un grupo de células, tejido u órgano la causa que provoca este trastorno es múltiple ya que los agentes lesivos son numerosos (calor, frío, radiaciones, traumatismo)

Nódulos Reumatoides. Son masas duras ovaladas y redondas e indoloras que aparecen debajo de la piel.

Sinovia. Líquido denso y viscoso que se encuentra en pequeñas cantidades en el interior de las cavidades articulares y sirve para humedecer y lubricar las superficies articulares yuxtapuestas.

Sinovial. Es la membrana serosa liza y reluciente que tapiza las paredes internas de las cavidades articulares.



ORGENTEC Diagnostika GmbH
 Carl-Zeiss-Straße 49-51
 55129 Mainz - Germany

Phone: +49 (0) 61 31 / 92 58-0
 Fax: +49 (0) 61 31 / 92 58-58
 Internet: www.orgentec.com

Instrucciones de uso
 2012-09

ORG 601 Anti-CCP hs (high sensitive)[®]

DESCRIPCIÓN BREVE
 Anti-CCP hs (high sensitive)[®] es una prueba ELISA para la cuantificación de anticuerpos tipo IgG, IgM o IgA cíclicos dirigidos contra péptidos (CCP) en muestras de suero humano o plasma. Este producto se ha desarrollado exclusivamente para su uso profesional en el diagnóstico in vitro.

SÍMBOLOS UTILIZADOS

- Producto sanitario para diagnóstico in vitro
- Fabricante
- Número de catálogo
- Válido para
- Código de lote
- Fecha de caducidad
- Limitación de temperatura
- Consulte las instrucciones de uso
- Manténgase fuera de la luz del sol
- No reutilizar
- Fecha de fabricación

METODOLOGÍA

Los pocillos de la microplaca están recubiertos con antígeno altamente purificado CCP peptídico. La determinación se basa en una reacción inmunológica indirecta ligada a enzimas con los pasos siguientes: los anticuerpos presentes en muestras positivas se fijan al antígeno revesido en la superficie de los 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 fija al complejo antígeno-anticuerpo 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 del color durante la incubación. La adición de un ácido detiene la reacción de formación del un color amarillo del producto final. La intensidad del color amarillo guarda relación con la concentración del complejo antígeno-anticuerpo y puede medirse fotométricamente a 450 nm.

CONTENIDO DEL KIT

- Válido para 96 determinaciones
- Microplaca fraccionable compuesta por 12 tiras de 8 pocillos cada una. Listo para uso.
- Código de producto de microplaca: CCP
- Calibrador A: 0 U/ml; contiene una matriz sérica tamponada (PBS, BSA, detergente conservante ácido de sodio 0.09%). Listo para el uso.
- Calibrador B: 20 U/ml; contiene CCP anticuerpos en una matriz sérica tamponada (PBS, BSA, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%). Listo para el uso.
- Calibrador C: 40 U/ml; contiene CCP anticuerpos en una matriz sérica tamponada (PBS, BSA, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%). Listo para el uso.
- Calibrador D: 100 U/ml; contiene CCP anticuerpos en una matriz sérica tamponada (PBS, BSA, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%). Listo para el uso.
- Calibrador E: 300 U/ml; contiene CCP anticuerpos en una matriz sérica tamponada (PBS, BSA, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%). Listo para el uso.
- Calibrador F: 1000 U/ml; contiene CCP anticuerpos en una matriz sérica tamponada (PE (PBS, BSA, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%). Listo para el uso.
- Control positivo; contiene CCP anticuerpos en una matriz sérica tamponada (PE (PBS, BSA, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%). Listo para el uso.
- Control negativo; contiene CCP anticuerpos en una matriz sérica tamponada (PE (PBS, BSA, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%). Listo para el uso.
- Tampón de muestra P; amarillo, contiene PBS, BSA, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%; 5x concentrado.
- Conjugado; rojo claro, contiene anticuerpos contra la IgG humanas; marcados c HRP; PBS, BSA, detergente, conservante PROCLIN 0.05%. Listo para el uso.
- TMB solución de sustrato; contiene 3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina. Listo para el uso.
- Solución de paro; contiene ácido. Listo para el uso.
- Solución de lavado; contiene Tris, detergente, conservante ácido de sodio 0.09%; 5 concentrado.
- Instrucciones de uso: ELISA Mini-CD
- Certificado de Análisis

EQUIPOS REQUERIDOS DE LABORATORIO

- Lector de microplacas capaz de leer a punto final a 450 nm; opcional: referencia 620 nm
- Software para cálculo de resultados
- Pipeta multicanal, o de repetición para 100 µl
- Mezclador Vortex
- Micropipetas con jeringas de un solo uso para 10 µl, 100 µl, 1000 µl
- Reloj de laboratorio
- Agua desionizada o desionizada
- Probeta graduada para 1000 ml, 100 ml
- Contenedor de plástico para la solución de lavado titulada

7.3 ANEXOS

TECNICA DE ELIZA ANTICCP

Automatización
Este ensayo ELISA puede ser utilizado en procesadores automáticos abiertos ELISA. La aplicación tiene que ser validado en el sistema automatizado correspondiente. La información se proporciona bajo petición.

RECOGIDA DE MUESTRAS Y PREPARACIÓN

- Las muestras de sangre se deben obtener en base a las directivas y regulaciones de vigencia actual.
- Dejar coagular la sangre y obtener el suero mediante centrifugación.
- Se debe prevenir la utilización de sueros hemolíticos, lipémicos e ictericiós.
- Las muestras de suero y plasma pueden conservarse durante un periodo máximo de 5 días con refrigeración y congelarse con una temperatura de -20 °C.
- Se ha de prevenir la pérdida, congelación y descongelación! Esto puede provocar una pérdida variable de actividad de los autoanticuerpos o anticuerpos.
- No se recomienda la utilización de sueros desechados frente al calor.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

- Almacene el kit a 2-8°C en un lugar oscuro.
- No exponga los reactivos al calor, al sol o a una luz intensa durante su almacenamiento o uso.
- Almacene la microplaca sellada en la bolsa con pinza suministrada con un secante.
- El tiempo de conservación de los kits sin abrir es de 18 meses desde la fecha de fabricación. Los reactivos sin abrir se mantienen estables hasta la fecha de caducidad del kit. Consulte las etiquetas de cada lote individual.
- Los tampones de lavado diluidos y tampón de muestra se mantienen estables durante al menos 30 días si se almacenan a 2-8°C. Recomendamos que se use en el mismo día.

NOTAS TÉCNICAS

- No usar los componentes del kit después de la fecha de caducidad.
- No intercambiar componentes de diferentes lotes y productos.
- Todos los componentes deben ser acondicionados a temperatura ambiente antes de su uso (20-28 °C).
- Preparar todos los reactivos y materiales antes de empezar el ensayo. Una vez iniciado es test debe realizarse sin interrupción.
- Determinaciones dobles puede realizarse. Por este medio los errores de pipeteo puede llegar a ser evidentes.
- Procesar todos los pasos del test en el orden indicado.
- Utilizar siempre las diluciones de muestra recién preparadas.
- Pipetear los reactivos y muestras en el fondo del pocillo.
- Para eliminar arrastre, cambiar las puntas de pipeta entre las muestras y los controles.
- Es importante lavar exhaustivamente los pocillos y eliminar las últimas gotas de tampón de lavado.
- Los tiempos de incubación deben controlarse cuidadosamente.
- Nunca deben reutilizarse los pocillos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Todos los reactivos de este kit son para su uso profesional para el diagnóstico in vitro.
- Se han analizado todos los componentes que contienen suero humano y el resultado ha sido negativo para los métodos autorizados de HBsAg, VHC, VIH1 o VIH2. Sin embargo, las pruebas no pueden garantizar la ausencia de HBsAg, VHC, VIH1 o VIH2, por lo que todos los reactivos basados en suero humano en este juego se deben manejar como si fuesen contagiosos.
- Se le ha realizado la prueba de EEB a la albúmina de suero bovino (ASB) usada en los componentes y el resultado ha sido negativo.
- Evite el contacto con el sustrato TMB (3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina).
- Solución de paro contiene ácido, cuya clasificación es de no peligrosa. Evite el contacto con la piel.
- Los tampones de control, de muestra y de lavado contienen 0,09% de ácido de sodio como conservante. Esta concentración está clasificada como no peligrosa.
- Las enzimas conjugadas contienen 0,05% PROCLIN como conservante. Esta concentración está clasificada como no peligrosa.
- Durante el tratamiento de todos los reactivos, de los controles y de las muestras de suero cumpla con la regulación vigente en materia de seguridad en el laboratorio y con las buenas prácticas de laboratorio.
- Medidas de primeros auxilios: en caso de contacto con la piel, lave cuidadosamente la zona con agua y jabón. Quite la ropa y el calzado contaminado y lávelos antes de volverlos a utilizar. Si la piel entra en contacto con los fluidos del sistema, lave la zona cuidadosamente con agua. En caso de contacto con los ojos, aclare con cuidado.

el ojo abierto con agua corriente durante al menos 10 minutos. En el caso de que sea necesario, consulte al médico.

- Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de urgencia:
- Siga las regulaciones en materia de seguridad en el laboratorio. Evite el contacto con la piel y los ojos. No inicie el producto. No pipetea nunca con la boca. No coma, beba, fume ni se aplique maquillaje en las zonas e que se trabaja con las muestras o con los reactivos del juego. En el caso de derrame, absorba el producto con un material inerte y elimine el producto derramado como corresponde.

- Condiciones de exposición/protección personal: utilice guantes de protección de caucho de nitrilo o de látex ne Use guantes de protección. No se conocen reacciones peligrosas si se usa conforme a su fin.
- Condiciones que se deben evitar: la solución de sustrato es sensible a la luz, se deben almacenar en un oscuro.

- Siga la normativa nacional o regional para eliminar los desechos del laboratorio.
- Siga las directrices en materia de realización de controles de calidad en laboratorios médicos mediante con de ensayo.

PREPARACIÓN DE REACTIVOS

El contenido de cada botella del concentrado de solución de lavado (20 ml) debe diluirse mediante adición de destilada para obtener un volumen final de 1000 ml (1 litro). **2-3**

Tampón de muestra P: Antes de su uso, diluir el contenido (20 ml) del vial de tampón de muestras concentra con agua destilada o desionizada hasta un volumen final de 100 ml. **2-3**

Preparación de las muestras
Antes de su uso en ensayo diluir las muestras de pacientes 1:100 con tampón de muestra:
Ponga 900 µl de tampón de muestra predefinido en un tubo de poliestireno y se añaden 10 µl de muestra. bien. Los controles se presentan listos para su uso y no deben ser diluidos.

PROCEDIMIENTO

Preparar el número de tics de la microplaca suficiente para disponer los calibradores, controles y muestras prediluidas.

- Pipetear 100 µl de calibradores, controles y muestras prediluidas en los pocillos.
incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente (20-28 °C)
Vaciar los pocillos y lavar 3 veces con 300 µl de solución de lavado.
- Dispensar 100 µl de conjugado en cada pocillo
incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente (20-28 °C)
Vaciar los pocillos y lavar 3 veces con 300 µl de solución de lavado.
- Dispensar 100 µl de sustrato TMB en cada pocillo
incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente (20-28 °C)
- Añadir 100 µl de solución de paro a todos los pocillos
incubar durante 5 minutos a temperatura ambiente

Leer la densidad óptica a 450 nm (referencia 600-630 nm) y calcular los resultados.
El color desarrollado en la reacción es estable durante 30 minutos. Leer durante este periodo.

Ejemplo de un esquema de pipeteo:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	A	P1										
B	B	P2										
C	C	P3										
D	D											
E	E											
F	F											
G	C+											
H	C-											

P1... Muestras A-F Calibrador C+, C- Control

VALIDACIÓN

El test se considera válido siempre que la densidad óptica a 450 nm del calibradores y controles y los resultados de los controles se ajuste al rango respectivo indicado en el certificado de análisis incluido en cada kit. Si no se cumple alguno de los criterios los resultados no se consideran válidos y el ensayo debe repetirse.

INTERPRETACION DE RESULTADOS

Para obtener resultados cuantitativos precisa la densidad óptica de cada calibrador frente a la concentración del calibrador para crear una curva de calibración. La concentración de las muestras de pacientes se obtendrá por interpolación en la gráfica así obtenida. Uso de software de reducción de datos de un 4-parámetros-Fit con coordenadas lin-log de la densidad óptica y la concentración es el método de reducción de datos de la elección.

LOS CARACTERISTICAS DE FUNCIONAMIENTO

CALIBRADO

Este sistema de ensayo se calibra en unidades arbitrarias relativas, ya que no existe una preparación de referencia internacional.

Rango de medición

El intervalo de cálculo de este ensayo ELISA es 0 - 1000 U/ml

Valores previstos

En un estudio habitual del intervalo con muestras de suero de donantes de sangre sanos se han establecido los siguientes intervalos con el ensayo ELISA: valor límite 20 U/ml

Interpretación de los resultados

negativa < 20 U/ml
positiva ≥ 20 U/ml

Linealidad

Se diluyeron en serie muestras de pacientes con niveles altos de anticuerpos en un tiempo de muestra para demostrar el intervalo dinámico del ensayo en el límite superior inferior de linealidad. Se calculó la actividad para cada dilución a partir de la curva de calibración con un 4-parámetros-Fit con el lin-log coordinado.

Muestra	Dilución	Observado U/ml	Esperado U/ml	CVE (%)
1	1:100	1109,2	1109,2	100
	1:200	467,3	550,0	85
	1:400	245,4	275,0	89
	1:800	115,0	137,5	84
	1:1600	57,1	68,8	83
2	1:3200	31,4	28,7	106
	1:6400	14,4	14,9	97
	1:12800	7,6	7,4	103
	1:100	320,4	320,4	100
	1:200	165,0	174,9	94
3	1:400	94,8	97,4	106
	1:800	48,4	43,7	111
	1:1600	24,6	21,9	112
	1:100	122,1	122,1	100
	1:200	61,0	59,3	103
1:400	31,3	28,7	105	
	1:800	14,5	14,6	98
	1:1600	7,5	7,4	101

Límite de detección

Sensibilidad funcional 1 U/ml

Datos técnicos

Previsión intramaterial: se calculó el coeficiente de variación (CV) de cada una de las tres (3) muestras a partir de los resultados de 24 análisis en una única serie. En la tabla siguiente se muestran los resultados para la prueba intramaterial.

Previsión entre ensayos: se calculó el coeficiente de variación (CV) de cada una de las tres muestras a partir de los resultados de seis (6) análisis en cinco (5) series diferentes. Los resultados para las precisiones de serie se muestran en la siguiente tabla.

Muestra	Intra-Ensayo		Inter-Ensayo	
	Medio U/ml	CV %	Medio U/ml	CV %
1	18,0	7,8	26,4	9,9
2	83,8	6,0	75,9	7,9
3	297,5	8,6	304,7	9,9

Interferencias

No se ha observado ninguna interferencia con sueros hemolíticos (hasta 1000 mgr./dL), lipémicos (hasta 2 mg/dL) o ictericos (hasta 40 mgr./dL). Ni se han observado efectos de interferencia con anticoagulo (EDTA, heparina, citrato).

Resultados del estudio

Subpoblación	n	Pos	%
Rheumatoid Arthritis	259	237	91,5
Other Arthritis	22	6	27,3
Other rheumatic disease	37	1	2,7
Healthy controls	118	1	0,8

Diagnostico clinico

ORG 601	Pos	Neg	n
	237	169	406
	22	177	199

Sensibilidad 91,5 %

Especificidad 95,5 %

Eficiencia diagnóstica 93,1 %

LÍMITE DEL PROCEDIMIENTO

Este ensayo es una prueba diagnóstica. El diagnóstico clínico definitivo no debe basarse en los resultados de una sola prueba, sino que debe ser realizado por el médico después de todo, los hallazgos clínicos y de laboratorio ha evaluados respecto a la imagen completa clínica del paciente. También todas las decisiones de tratamiento tenerse en cuenta individualmente.

Los rangos de referencia anteriores, deberían considerarse únicamente como guía. Se recomienda que el laboratorio establezca sus propios rangos normales y patológicos de anticuerpos en muestras de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Bang H, Egeer K, Gaudillat A, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 56(6):2503, 2007.
2. Aletaha D, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* 62 (9):2569-2581, 2010.
3. Pruijn GJ, Wik A, van Venrooij WJ. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 12 (1):203, 2010.
4. Shir O, Wiche M, Hermonsson M, von Spree C, Lindberg J, Hensen S, Lundberg K, Engstrom A, Venblom T, Toes RE, Holmdahl R, Klareskog L, Malmstrom V. Antibodies to several citrullinated antigens are found in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 62 (1):44-52, 2009.

7.4 ANEXOS
KIT DE ELISA PARA DETERMINACIÓN DE ANTIPÉPTIDO CÍCLICO
CITRULINADO



REACTIVOS DE ELIZA PARA AR



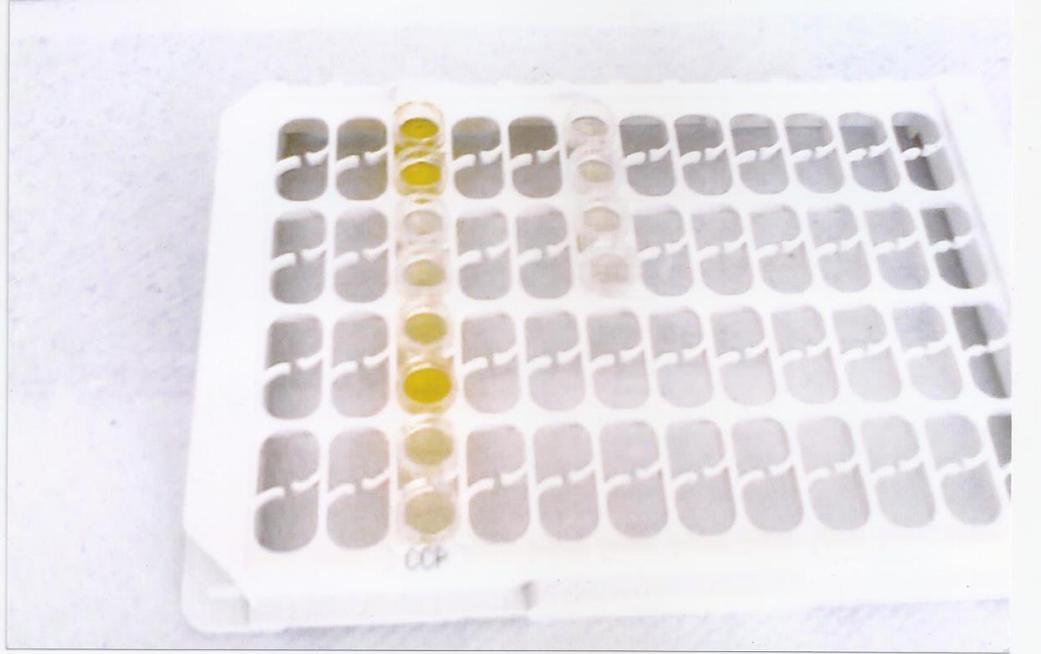
7.5 ANEXOS MUESTRA



PROCESO



7.6 ANEXOS
POSILLOS PARA ANTICCP



LECTOR DE ABSORBANCIA



7.7 ANEXOS

RESULTADOS DEL LECTOR DE ABSORBANCIA

QUICK MODE - NORMAL

Date: 6-AUG-1914 Time: 11:20:52

ACCP

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.00	1.920	0.000	171	152	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
B	0.000	1.122	0.000	34	122	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
C	0.000	0.67	0.000	64	171	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
D	0.000	0.84	0.000	64	109	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
E	0.000	1.24	0.000	45	133	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
F	0.000	0.75	0.000	53	167	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
G	0.000	0.85	0.000	82	136	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
H	0.000	1.15	0.000	153	162	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

(CF) 0.149 - $\lambda = 7.65$
(171) 0.153 - $\lambda = 7.85$
(153) 0.168 - $\lambda = 8.0$

7.8 ANEXOS
RESULTADOS ANTICITRULINA

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
03/06/2013 8:00	469087	76	NORMAL		54,4//	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
03/06/2013 8:07	469095	83	NORMAL		6,85	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
03/06/2013 8:09	469098	86	NORMAL		6,61	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
04/06/2013 6:47	469251	17	NORMAL		8,25	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
04/06/2013 7:07	469267	32	NORMAL		6,25	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
06/06/2013 7:04	469770	34	NORMAL		11	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
06/06/2013 8:23	469835	86	NORMAL		7,8	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
07/06/2013 6:45	469930	12	NORMAL		8,6	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
07/06/2013 7:15	469968	44	NORMAL		10	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
07/06/2013 7:17	469971	47	NORMAL		8,1	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
07/06/2013 7:35	469988	62	NORMAL		9,8	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
11/06/2013 8:11	470576	91	NORMAL		7,52	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
12/06/2013 6:50	470710	24	NORMAL		7,9	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
12/06/2013 7:39	470749	62	NORMAL		6,9	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
13/06/2013 7:20	470929	44	NORMAL		10,9	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
14/06/2013 6:45	471064	14	NORMAL		18,9	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
14/06/2013 6:54	471073	23	NORMAL		21,80	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
14/06/2013 7:05	471086	32	NORMAL		18,2	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
17/06/2013 6:22	471375	8	NORMAL		1829,4	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
17/06/2013 6:24	471379	12	NORMAL		17,3	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
17/06/2013 7:16	471392	23	NORMAL		21	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
17/06/2013 8:25	471444	71	NORMAL		19,2	NEGATIVO: hasta 35 U/ml
17/06/2013 8:26	471445	72	NORMAL		24,8	NEGATIVO: hasta 35 U/ml
18/06/2013 8:28	471667	97	NORMAL		16,6	POSITIVO > 35 U/ml
19/06/2013 7:25	471835	50	NORMAL		21,7	NEGATIVO: hasta 35 U/ml
19/06/2013 7:37	471849	63	NORMAL		14,9	POSITIVO > 35 U/ml
19/06/2013 8:07	471878	92	NORMAL		0,99	NEGATIVO: hasta 35 U/ml
20/06/2013 7:04	472026	29	NORMAL		0,88	POSITIVO > 30 U/ml
21/06/2013 7:00	472183	12	NORMAL		0,96	NEGATIVO: hasta 30 U/ml
21/06/2013 7:37	472206	34	NORMAL		0,87	POSITIVO > 30 U/ml
21/06/2013 7:51	472219	44	NORMAL		1991,0	NEGATIVO: hasta 30 U/ml
24/06/2013 6:43	472482	14	NORMAL		1,22	POSITIVO > 30 U/ml
25/06/2013 6:38	472729	19	NORMAL		1,17	NEGATIVO: hasta 30 U/ml
25/06/2013 6:44	472733	23	NORMAL		1,28	POSITIVO > 30 U/ml
25/06/2013 7:42	472787	71	NORMAL		1,57	NEGATIVO: hasta 30 U/ml
26/06/2013 6:39	472891	16	NORMAL		1,08	POSITIVO > 30 U/ml
28/06/2013 7:32	473268	49	NORMAL		1,05	NEGATIVO: hasta 30 U/ml
01/07/2013 6:44	473488	27	NORMAL		0,98	POSITIVO > 30 U/ml
01/07/2013 6:47	473492	31	NORMAL		1,23	NEGATIVO: hasta 30 U/ml
01/07/2013 8:36	473569	88	NORMAL		1,23	POSITIVO > 30 U/ml
01/07/2013 9:28	473601	116	NORMAL		1,31	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
17/06/2013 7:16	471392	23	NORMAL		21	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
17/06/2013 8:25	471444	71	NORMAL		19,2	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
17/06/2013 8:26	471445	72	NORMAL		24,8	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
18/06/2013 8:28	471667	97	NORMAL		16,6	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
19/06/2013 7:25	471835	50	NORMAL		21,7	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
19/06/2013 7:37	471849	63	NORMAL		14,9	NEGATIVO: hasta 35 U/ml POSITIVO > 35 U/ml
19/06/2013 8:07	471878	92	NORMAL		0,99	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
20/06/2013 7:04	472026	29	NORMAL		0,88	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
21/06/2013 7:00	472183	12	NORMAL		0,96	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
21/06/2013 7:37	472206	34	NORMAL		0,87	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
21/06/2013 7:51	472219	44	NORMAL		1991,0	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
24/06/2013 6:43	472482	14	NORMAL		1,22	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
25/06/2013 6:38	472729	19	NORMAL		1,17	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
25/06/2013 6:44	472733	23	NORMAL		1,28	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
25/06/2013 7:42	472787	71	NORMAL		1,57	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
26/06/2013 6:39	472891	16	NORMAL		1,08	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
28/06/2013 7:32	473268	49	NORMAL		1,05	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
01/07/2013 6:44	473488	27	NORMAL		0,98	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
01/07/2013 6:47	473492	31	NORMAL		1,23	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
01/07/2013 8:36	473569	88	NORMAL		1,23	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
01/07/2013 9:28	473601	116	NORMAL		1,31	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
02/07/2013 6:33	473687	14	NORMAL		1,687,12	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
03/07/2013 6:40	473918	20	NORMAL		1,2	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
03/07/2013 7:04	473943	43	NORMAL		365,48	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
03/07/2013 7:25	473966	63	NORMAL		1,07	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
04/07/2013 7:22	474149	56	NORMAL		1,01	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/07/2013 6:48	474291	16	NORMAL		1,23	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/07/2013 6:59	474299	22	NORMAL		1,62	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/07/2013 7:26	474320	37	NORMAL		1,09	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/07/2013 8:26	474356	67	NORMAL		1,24	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/07/2013 8:34	474362	71	NORMAL		1767,34	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
08/07/2013 6:39	474583	19	NORMAL		0,98	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
08/07/2013 7:15	474620	54	NORMAL		22,11	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
09/07/2013 6:41	474865	13	NORMAL		1,16	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
09/07/2013 6:49	474872	19	NORMAL		1,11	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
09/07/2013 6:51	474875	22	NORMAL		1906,1	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
09/07/2013 7:06	474884	30	NORMAL		1,12	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
09/07/2013 7:07	474886	31	NORMAL		418,5	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
11/07/2013 6:45	475396	25	NORMAL		69,64	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
12/07/2013 6:10	475616	5	NORMAL		1,06	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
12/07/2013 7:52	475671	47	NORMAL		0,88	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
15/07/2013 6:58	475908	28	NORMAL		1,3	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
15/07/2013 7:25	475924	37	NORMAL		1975,8	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
16/07/2013 6:50	476050	13	NORMAL		1,23	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
17/07/2013 7:01	476223	30	NORMAL		0,84	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
17/07/2013 8:47	476279	72	NORMAL		1,08	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
22/07/2013 6:36	476779	3	NORMAL		1,26	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
22/07/2013 6:47	476797	30	NORMAL		1,03	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
23/07/2013 6:46	477012	12	NORMAL		0,92	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
23/07/2013 7:37	477047	54	NORMAL		1,18	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
25/07/2013 6:30	477381	12	NORMAL		0,98	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
25/07/2013 6:34	477352	21	NORMAL		361,8	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
25/07/2013 6:41	477360	28	NORMAL		326	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
26/07/2013 6:34	477525	15	NORMAL		1,37	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
26/07/2013 6:55	477551	36	NORMAL		0,87	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
29/07/2013 6:47	477815	23	NORMAL		1,08	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
30/07/2013 6:29	477964	15	NORMAL		0,83	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
30/07/2013 6:46	477980	2	NORMAL		0,83	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
30/07/2013 6:50	477992	31	NORMAL		1,29	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
31/07/2013 6:51	478138	26	NORMAL		1,05	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
31/07/2013 7:03	478152	33	NORMAL		0,93	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
31/07/2013 7:07	478158	36	NORMAL		0,93	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
31/07/2013 7:07	478159	37	NORMAL		1,11	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
01/08/2013 6:33	478304	21	NORMAL		0,91	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
01/08/2013 7:38	478366	62	NORMAL		1,34	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
02/08/2013 6:52	478499	26	NORMAL		0,82	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
02/08/2013 7:06	478516	41	NORMAL		0,95	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/08/2013 7:22	478924	5	NORMAL		1,09	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/08/2013 7:41	478941	54	NORMAL		0,92	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
06/08/2013 7:51	479207	56	NORMAL		0,92	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
09/08/2013 6:36	479899	19	NORMAL		1,07	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
12/08/2013 7:11	480296	37	NORMAL		0,87	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
12/08/2013 7:27	480308	49	NORMAL		1,05	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
13/08/2013 2:42	480694	18409	URGENCIA		1,14	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
14/08/2013 6:33	480758	18	NORMAL		423,46	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
14/08/2013 7:02	480785	7	NORMAL		0,88	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
14/08/2013 7:24	480796	45	NORMAL		0,83	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
19/08/2013 6:42	481777	14	NORMAL		1,14	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
19/08/2013 7:04	481801	32	NORMAL		1,35	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
19/08/2013 7:11	481808	39	NORMAL		0,92	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
19/08/2013 7:13	481810	41	NORMAL		287,46	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
19/08/2013 7:19	481818	49	NORMAL		1,11	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
19/08/2013 7:36	481831	62	NORMAL		30,61	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
20/08/2013 7:46	482117	57	NORMAL		1,39	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
21/08/2013 6:30	482321	7	NORMAL		0,95	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
22/08/2013 6:53	482629	34	NORMAL		8,46	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
23/08/2013 6:56	482820	33	NORMAL		1,01	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
23/08/2013 6:59	482823	35	NORMAL		1,1	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
23/08/2013 7:12	482831	43	NORMAL		1,14	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
27/08/2013 6:42	483269	16	NORMAL		1,05	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
27/08/2013 7:15	483309	52	NORMAL		7,87	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
29/08/2013 6:29	483680	76	NORMAL		1,34	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
29/08/2013 6:57	483710	106	NORMAL		0,95	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
29/08/2013 7:07	483723	119	NORMAL		7,34	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
29/08/2013 7:25	483742	134	NORMAL		0,99	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
02/09/2013 6:44	484284	71	NORMAL		9,9	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
02/09/2013 6:56	484297	85	NORMAL		1,04	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
02/09/2013 7:02	484303	91	NORMAL		1,29	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
02/09/2013 7:30	484339	126	NORMAL		1,12	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
03/09/2013 6:54	484495	20	NORMAL		1,39	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
03/09/2013 6:59	484501	26	NORMAL		1,06	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
03/09/2013 7:16	484524	45	NORMAL		19,54	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
03/09/2013 7:30	484545	66	NORMAL		1,29	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
03/09/2013 7:49	484559	79	NORMAL		0,97	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
04/09/2013 6:48	484677	32	NORMAL		2,02	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
04/09/2013 6:59	484679	33	NORMAL		9,57	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/09/2013 6:37	484826	18	NORMAL		8,92	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/09/2013 7:09	484885	56	NORMAL		1,55	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/09/2013 7:35	484900	67	NORMAL		2,11	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
09/09/2013 6:54	485382	38	NORMAL		390,86	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
10/09/2013 6:14	485587	12	NORMAL		1,89	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
10/09/2013 7:11	485625	45	NORMAL		1,53	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
10/09/2013 7:44	485662	74	NORMAL		1,79	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
11/09/2013 7:05	485868	27	NORMAL		7,61	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
11/09/2013 7:14	485877	36	NORMAL		7,61	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
11/09/2013 7:18	485885	42	NORMAL		1,57	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
11/09/2013 7:52	485936	90	NORMAL		377,14	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
11/09/2013 8:00	485941	95	NORMAL		14,75	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
12/09/2013 6:45	486046	31	NORMAL		1,83	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
12/09/2013 6:48	486054	36	NORMAL		1,81	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
12/09/2013 7:10	486061	43	NORMAL		1,61	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
13/09/2013 6:38	486217	22	NORMAL		1,96	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
13/09/2013 6:43	486226	30	NORMAL		1,72	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
13/09/2013 6:50	486236	38	NORMAL		6,95	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
16/09/2013 6:42	486566	28	NORMAL		1,78	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
16/09/2013 7:19	486637	84	NORMAL		1919,72	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
16/09/2013 8:15	486671	111	NORMAL		6,63	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
17/09/2013 6:33	486788	21	NORMAL		1838,67	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
17/09/2013 6:50	486808	41	NORMAL		1,78	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
18/09/2013 7:07	487110	57	NORMAL		10,95	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
19/09/2013 6:45	487326	16	NORMAL		1,47	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
19/09/2013 7:05	487367	48	NORMAL		2044,77	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
19/09/2013 7:05	487369	50	NORMAL		1,59	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
20/09/2013 7:22	487601	62	NORMAL		1,74	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
20/09/2013 7:34	487609	69	NORMAL		1,96	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
23/09/2013 6:41	487885	17	NORMAL		7,28	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
23/09/2013 7:24	487952	78	NORMAL		1,85	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
23/09/2013 7:24	487953	79	NORMAL		1,61	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
24/09/2013 6:43	488122	40	NORMAL		1,81	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
24/09/2013 6:51	488140	5	NORMAL		1,61	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
24/09/2013 7:22	488171	74	NORMAL		7,8	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
24/09/2013 7:31	488177	80	NORMAL		1,55	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
24/09/2013 9:37	488216	110	NORMAL		6,56	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
25/09/2013 6:49	488317	37	NORMAL		1,32	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
25/09/2013 6:54	488328	47	NORMAL		1932,84	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
25/09/2013 7:07	488342	61	NORMAL		8,53	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
26/09/2013 7:04	488537	51	NORMAL		1,59	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
27/09/2013 7:15	488787	59	NORMAL		1,55	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
27/09/2013 7:33	488808	80	NORMAL		1,96	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
30/09/2013 7:32	489125	75	NORMAL		2,09	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
02/10/2013 7:15	489448	15	NORMAL		1,38	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
03/10/2013 6:42	489562	21	NORMAL		2,02	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
03/10/2013 7:03	489587	43	NORMAL		1,44	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
07/10/2013 7:29	490113	77	NORMAL		2	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
07/10/2013 8:02	490143	102	NORMAL		1,92	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
08/10/2013 6:51	490292	48	NORMAL		7,01	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
08/10/2013 7:07	490311	65	NORMAL		7,54	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
09/10/2013 7:46	490649	110	NORMAL		1,49	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
10/10/2013 6:36	490778	11	NORMAL		1,16	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
10/10/2013 6:54	490812	34	NORMAL		0,84	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
10/10/2013 7:25	490849	71	NORMAL		2067,5	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
10/10/2013 7:32	490856	77	NORMAL		1,23	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
10/10/2013 8:26	490898	111	NORMAL		2315,7	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
14/10/2013 7:42	491303	105	NORMAL		1,16	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
15/10/2013 6:49	491427	12	NORMAL		2077,7	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
15/10/2013 7:18	491483	58	NORMAL		18,76	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
15/10/2013 7:22	491493	67	NORMAL		2069,4	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
15/10/2013 8:54	491549	115	NORMAL		68,17	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
15/10/2013 9:27	491558	119	NORMAL		1,24	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
16/10/2013 6:35	491621	12	NORMAL		1976,8	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
16/10/2013 7:00	491657	45	NORMAL		0,89	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
18/10/2013 6:42	492096	18	NORMAL		1,12	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
18/10/2013 7:01	492116	37	NORMAL		0,99	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
18/10/2013 7:06	492121	42	NORMAL		0,95	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
21/10/2013 6:41	492512	24	NORMAL		10,53	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
21/10/2013 6:53	492540	42	NORMAL		0,75	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
21/10/2013 7:08	492553	51	NORMAL		13,63	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
22/10/2013 6:43	492732	20	NORMAL		0,86	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
22/10/2013 7:04	492752	24395	URGENCIA		1,04	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
22/10/2013 7:25	492783	64	NORMAL		71,21	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
23/10/2013 8:44	493045	124	NORMAL		1	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
23/10/2013 10:02	493059	24504	URGENCIA		1,04	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
24/10/2013 7:05	493144	40	NORMAL		0,9	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
25/10/2013 7:07	493328	64	NORMAL		0,9	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
28/10/2013 8:12	493690	81	NORMAL		1,21	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
29/10/2013 6:41	493829	20	NORMAL		0,66	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
30/10/2013 8:03	494113	86	NORMAL		1,07	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
31/10/2013 6:46	494290	19	NORMAL		10,89	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
31/10/2013 7:13	494319	47	NORMAL		0,94	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

FECHA	Pedido	Turno	Tipo	Paciente	Resultado	Rango
31/10/2013 7:14	494322	50	NORMAL		0,93	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
31/10/2013 7:16	494325	53	NORMAL		1,17	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
31/10/2013 7:27	494338	66	NORMAL		41,88	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
01/11/2013 7:00	494518	42	NORMAL		409,7	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
01/11/2013 7:10	494526	50	NORMAL		0,96	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
01/11/2013 7:11	494528	52	NORMAL		0,95	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
01/11/2013 8:33	494581	99	NORMAL		0,96	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
04/11/2013 7:27	494856	67	NORMAL		0,85	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/11/2013 7:14	495058	65	NORMAL		1	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
05/11/2013 8:30	495112	104	NORMAL		2371,2	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
06/11/2013 6:43	495230	24	NORMAL		0,71	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
06/11/2013 8:55	495334	5	NORMAL		36,23	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
08/11/2013 6:29	495622	3	NORMAL		2347,22	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml
08/11/2013 8:13	495750	125	NORMAL		0,93	NEGATIVO: hasta 30 U/ml POSITIVO > 30 U/ml

HQ1

Estadísticas especiales

3392-ANTICITRULINA

Rango Desde: 01/11/2013 Hasta: 31/12/2013

Fecha: 10/04/2014 13:06

Total exámenes: 63

Fecha	Orden	Historia	Nombre	Resultado
12/11/2013	201311120066	2637		41.67
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200054	41428		16.28
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200192	15188		0.69
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200193	56992		8.85
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200194	79477		1.01
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200195	39540		1.16
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200196	54724		1.03
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200197	119458		1.40
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200198	108461		431.20
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200200	671		0.95
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200201	29068		0.88
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200204	16490		1.00
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200207	4680		1.13
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200208	19267		1.32
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
20/11/2013	201311200209	100425		0.61
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
21/11/2013	201311210054	17117		0.93

HQ1

Estadísticas

3392-ANTICITRULINA

Rango Desde:

Fecha: 10/04/2014

Fecha

Comentario:

21/11/2013

Comentario:

21/11/2013

Comentario:

21/11/2013

Comentario:

21/11/2013

Comentario:

22/11/2013

Comentario:

22/11/2013

23/11/2013

Comentario:

26/11/2013

Comentario:

26/11/2013

26/11/2013

27/11/2013

27/11/2013

27/11/2013

27/11/2013

28/11/2013

Comentario:

29/11/2013

Comentario:

02/12/2013

Comentario:

03/12/2013

Comentario:

04/12/2013

Comentario:

04/12/2013

Comentario:

05/12/2013

Comentario:

05/12/2013

HQ1

Página 3 De 3

Estadísticas especiales**3392-ANTICITRULINA**

Rango Desde: 01/11/2013 Hasta: 31/12/2013

Fecha: 10/04/2014 13:06

Total exámenes: 63

Fecha	Orden	Historia	Nombre	Resultado
Comentario: RESULTADO < 20 NEGATIVO RESULTADO > 20 POSITIVO				
10/12/2013	201312100051	90790		1.24
10/12/2013	201312100098	91186		0.85
10/12/2013	201312100122	559		12.0
10/12/2013	201312100124	82350		0.94
11/12/2013	201312110041	37459		0.73
11/12/2013	201312110158	23149		0.2135
12/12/2013	201312120106	666		0.21
13/12/2013	201312130092	5530		0.87
13/12/2013	201312130093	16000		0.83
13/12/2013	201312130094	87826		0.81
13/12/2013	201312130112	666		0.12
14/12/2013	201312140060	20932		1.09
16/12/2013	201312160080	92673		10.40
16/12/2013	201312160120	12407		0.79
16/12/2013	201312160132	666		0.00
16/12/2013	201312160189	666		21.00
16/12/2013	201312160204	1		2.00
17/12/2013	201312170042	54612		0.76
17/12/2013	201312170118	19556		0.91
19/12/2013	201312190049	31816		0.89
19/12/2013	201312190118	120064		0.79
20/12/2013	201312200056	39738		10.48
20/12/2013	201312200059	17200		0.93
23/12/2013	201312230110	89008		0.67
24/12/2013	201312240095	112840		8.46
26/12/2013	201312260070	116421		0.76
27/12/2013	201312270040	108002		51.17

7.9 ANEXOS

FARMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad clásicos por orden alfabético					
Fármaco	Dosis	Toxicidad	Embarazo	Lactancia	Nombres comerciales en España
Azatioprina ^a	1,5-2,5 mg/kg/día, vía oral	Gastrointestinal, hematológica, neoplasias e infecciones	Si es necesaria por la gravedad del cuadro es una opción terapéutica	No	Imurel [®] comprimidos
Ciclofosfamida ^a	1,5-2,5 mg/kg/día, vía oral. En aplicación intravenosa se calcula la dosis por superficie corporal	Gastrointestinal, leucopenia, esterilidad, neoplasias vesicales, infecciones	No	No	Genoxal [®] ampollas intravenosas y grageas
Ciclosporina ^b	2,5-5 mg/kg/día, vía oral	Gastrointestinal, nefrotoxicidad	No	No	Sandimmun Neoral [®] comprimidos
Cloroquina	2,5 mg/kg/día	Gastrointestinal, oftalmológica	No	No	Resochin [®] comprimidos
D-Penicilamina ^a	125-500 mg/día, vía oral	Hematológica, renal, gastrointestinal	No	No	Cupripen [®] cápsulas
Hidroxicloroquina ^b	400 mg/día, vía oral. No superar los 6,5 mg/kg/día	Oftalmológica, gastrointestinal y cutánea	Si	Si	Dolquine [®] comprimidos
Leflunomida ^b	20 mg/día, vía oral. Aceptable comenzar directamente con la dosis de 20 mg/día.	Gastrointestinal, hepática, cardiovascular, teratogenicidad	No	No	Arava [®] comprimidos
Metotrexato ^b	Subida a 15 mg/semana en 1 mes y posteriormente aumentar hasta 20-25 mg/semana. Según necesidad	Hepática, medular, pulmonar, alopecia, teratogenicidad	No	No	Metotrexato [®] comprimidos, jeringas precargadas y viales
Sales de oro oral	6 mg/día, vía oral 2 comprimidos diarios	Medular, hepática, renal	No	No	Auranofin [®] comprimidos Ridaura [®] comprimidos
Sales de oro parenteral	50 mg/semana en inyecciones intramusculares	Medular, renal, pulmonar	No	No	Miocrin [®] viales
Sulfasalazina ^b	2-3 g/día, vía oral	Gastrointestinal, mielosupresión, irritabilidad, depresión, cefalea	Si	Si	Salazopyrina [®] comprimidos

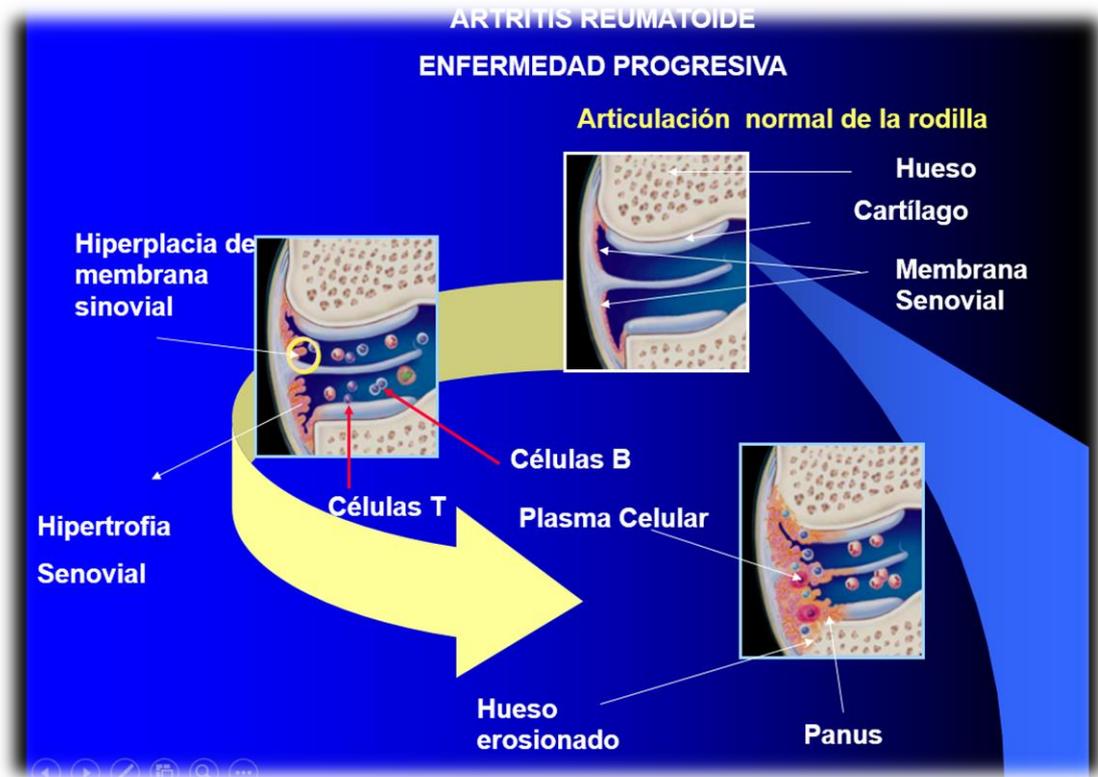
^aAgentes químicos de uso ocasional. ^bAgentes químicos de uso frecuente. ^cAgentes químicos de uso muy infrecuente.

Terapias biológicas como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Fármaco	Dosificación	Nombres comerciales en España
Abatacept*	La dosis se ajusta al peso corporal: < 60 kg: 500 mg De 60 a 100 kg: 750 mg > 100 kg: 1.000 mg Infusión intravenosa cada 4 semanas	Orencia®, viales liofilizados de 250 mg para reconstituir
Adalimumab*	40 mg/14 días, en inyección subcutánea La adición de metotrexato puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados	Humira®, jeringas precargadas de 40 mg
Anakinra*	100 mg/día, en inyección subcutánea	Kineret®, jeringas precargadas de 100 mg
Etanercept*	25 mg en inyección subcutánea dos veces por semana o 50 mg una vez por semana	Enbrel® viales de 25 y 50 mg
Infliximab*	3 mg/kg en perfusión intravenosa cada 8 semanas Infliximab debe administrarse concomitantemente con metotrexato u otro inmunomodulador	Remicade® vial, polvo liofilizado 100 mg
Rituximab*	Dos dosis de 1.000 mg, en infusión intravenosa, separadas 2 semanas, en combinación con metotrexato	Mabthera® viales de un solo uso de 100 y 500 mg

*Agentes biológicos.

7.10 ANEXOS
ARTRITIS REUMATOIDE

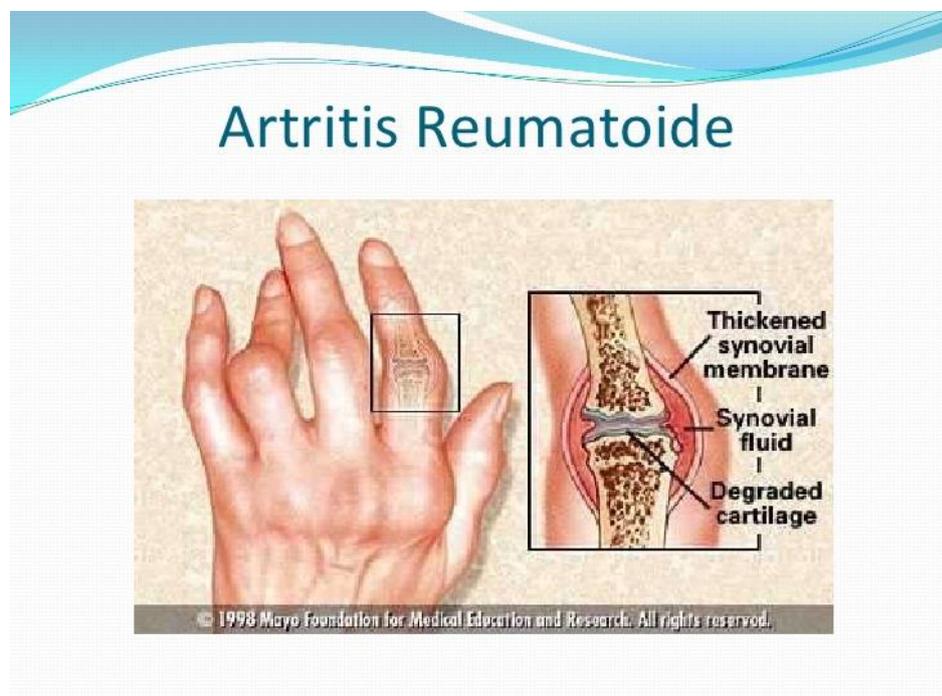


7.11 ANEXOS

PRINCIPALES PUNTOS DONDE SE PRESENTA LA AR



DEFORMIDAD EN ARTICULACIONES DE LOS DEDOS DE LA MANO



7.12 ANEXOS

ETAPA ARTRITIS REUMATOIDE DE LA MANO



7.13 ANEXOS
INFLAMACIÓN DE LA RODILLA



7.14 ANEXOS
LESIÓN ARTICULAR

