

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.Introducción

Los Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados Cíclicos (Anti-CCP) son autoanticuerpos producidos por el sistema inmune que van dirigidos contra el péptido citrulinado cíclico (CCP). El organismo produce normalmente citrulina como parte del metabolismo del aminoácido arginina. No obstante, en algunas proteínas, la conversión de arginina a citrulina conlleva la formación de compuestos que forman un anillo conocido como péptido citrulinado cíclico. Esta alteración, así como la producción de Anticuerpo Antipéptido Citrulinado Cíclico pueden observarse en personas con Artritis reumatoide (AR).

La prueba de Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados Cíclicos detecta y mide los niveles de Anticuerpos Antipéptido Citrulinado Cíclico en sangre, y es de gran ayuda para el diagnóstico de Artritis Reumatoide con una especificidad del 95-100%. Esta alta especificidad combinada con su presencia temprana en la enfermedad, permite la detección y diagnóstico precoz de la Artritis Reumatoide, para poder iniciar un tratamiento agresivo, minimizando así las complicaciones asociadas y el daño tisular.

La artritis reumatoide puede llegar a representar un grave problema de salud para las personas, ya que al no ser diagnosticada precozmente puede generar un importante deterioro físico en la persona, disminuyendo lenta y paulatinamente la capacidad funcional articular del individuo y en sus estados más severos reduce de 10 a 15 años la expectativa de vida de quien la padece.

Es un trastorno inflamatorio crónico que puede afectar más que solo las articulaciones. En algunas personas, el trastorno puede dañar distintos sistemas corporales, incluida la piel, los ojos, los pulmones, el corazón y los vasos sanguíneos. Es un trastorno autoinmunitario que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca por error los tejidos del cuerpo.

A diferencia del daño por desgaste, la Artritis reumatoide afecta el revestimiento de las articulaciones y causa una hinchazón dolorosa que puede

finalmente causar la erosión ósea y la deformidad de las articulaciones, en las mujeres la incidencia de la enfermedad es de 7 o 9 veces más que en el hombre.

Se estima que en Bolivia afecta entre al 0,5 y 1% de las personas, eso significa que hay 100.000 afectados con este mal, y, sobre todo, son individuos que se encuentran en la etapa productiva de la vida, cuyas edades oscilan entre los 30 y 50 años.

La Artritis reumatoide al ser una enfermedad de las mujeres puede llegar a producir un grave deterioro a su salud si no se detecta precozmente, afectando de una manera importante e irreversible su diario vivir, impidiendo el cumplimiento de sus funciones laborales afectando así sus ingresos económicos, los cuales también son muy requeridos para el tratamiento necesario de esta enfermedad.

1.1.1. Antecedentes

En Camargo, Bolivia, Orosco Víctor Hugo, Daza, Téllez Jeanet en el año 2018 realizaron un trabajo titulado “Prevalencia de Artritis reumatoide en pacientes asegurados a la caja nacional de salud”. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de artritis reumatoide en pacientes que asisten del policlínico 3 de abril CNS del municipio de Camargo. Se trata de un estudio cuantitativo, descriptivo, transversal realizado en los meses de marzo del año 2017 a marzo de 2018, con 81 pacientes asegurados a la C.N.S. que acudieron al laboratorio. Entre los resultados se obtuvo que existe una prevalencia del 20% de artritis reumatoide, siendo más prevalente en la población de sexo femenino (63%) y entre las edades de 66 a 75 años.¹

En Perú, Vargas Chávez, Fiorella Nathaly en el año 2016 realizaron el trabajo "Criterios clínicos y laboratoriales de Artritis reumatoide en el hospital Daniel A. Carrión Huancayo periodos 2005-2015". El objetivo del trabajo fue determinar la frecuencia de los criterios diagnósticos de la Artritis reumatoide

de acuerdo a ACR/EULAR 2010 en los pacientes que acudieron por primera vez al Hospital Daniel A. Carrión de Huancayo de enero del 2005 a diciembre del 2015. Se evaluó a 102 pacientes, 59 (57,8%) presentaron la afectación de más de 10 articulaciones pequeñas; no hubo evidencia que algún paciente presentara la afectación de solo una articulación grande debido a que la Artritis reumatoide es una enfermedad de compromiso simétrico. En cuanto a la serología se obtuvo que el Factor Reumatoide (FR) y/o Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados Cíclicos (Anti- CCP) positivo en el 68 (90,6%).²

1.1.2. Planteamiento del problema

La Artritis reumatoide, más común del adulto, que afecta cerca del 1 % de la población mundial, predomina más en mujeres que en hombres, se presenta con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 30 años de edad, y conlleva a una gran discapacidad del paciente. Se caracteriza por una sinovitis erosiva simétrica, en la cual el tejido conjuntivo prolifera, invade y erosiona el cartílago y el hueso de las articulaciones y, a veces, por una afectación multisistémica. En la mayoría de los pacientes la enfermedad sigue una evolución crónica fluctuante que, si no se trata, ocasiona una progresiva destrucción, deformidad e incapacidad de las articulaciones afectadas, por lo que realizar la prueba de Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado es de gran importancia ,ya que por su elevada especificidad combinada con su presencia temprana en la enfermedad, permite el diagnóstico precoz de la Artritis reumatoide, para poder iniciar un tratamiento agresivo ,y de esta manera lograr obtener la remisión de la enfermedad, minimizando así las complicaciones , evitando el deterioro físico del individuo, mejora la relación familiar y disminuye el impacto económico.

Aunque la etiología de la enfermedad no es bien conocida, la AR (Artritis Rematoide) es una enfermedad de origen multifactorial y secundaria a uno o varios factores que intervienen en una población. Es evidente que factores genéticos y ambientales están implicados en el desarrollo de la enfermedad.

Al ser una enfermedad de las mujeres, esta puede producir más daño en las que son de escasos recursos ya que existe una mayor posibilidad de que tengan más limitación para realizarse un diagnóstico temprano. Entonces, esto tiene un componente social muy importante.

El dolor, el cansancio y la pérdida de funcionalidad son los aspectos que afectan de forma más negativa a la calidad de vida de los pacientes con Artritis reumatoide, condicionando de forma importante su vida personal, familiar y laboral. Se considera que el 100% de los pacientes con 20 años de evolución de la enfermedad sin tratamiento, está discapacitado.

1.1.3. Formulación del problema

¿Cuál es la importancia de la determinación del Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado para el diagnóstico de Artritis reumatoide en mujeres mayores de 30 años que acudieron al laboratorio “Diagnosur” .Tariija ,abril- septiembre 2020 ?

1.2. Justificación

La investigación permitirá conocer la importancia de la prueba de Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado para el diagnóstico precoz de Artritis reumatoide.

La Artritis reumatoide es una enfermedad crónica que provoca un grave sufrimiento a la persona que la padece, provocando una discapacidad importante en fases evolucionadas de la enfermedad y con pérdida de la calidad de vida.

El diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad es fundamental porque reduce la actividad, la progresión y la mortalidad asociada.

Con ello se evita el deterioro casi inevitable de las articulaciones del enfermo y por lo tanto mejora su calidad de vida, por lo que los Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados son de gran utilidad para el diagnóstico de la Artritis

reumatoide, ya que por a su elevada especificidad del 95-100% combinada con su presencia temprana en la enfermedad, permite el diagnóstico precoz de la Artritis reumatoide , para poder iniciar el tratamiento y de esta manera lograr la remisión de la enfermedad que es el objetivo más importante, evitando así complicaciones graves en la salud de los pacientes que padecen esta enfermedad.

Se estudiaron las muestras de pacientes mujeres mayores de 30 años que presentaron clínica de Artritis reumatoide , para que posteriormente los resultados que se obtuvieron en esta investigación puedan ser de utilidad como fuente de información para los responsables del cuidado de la salud, y así posteriormente promover la implementación de la prueba Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado ,que es de gran utilidad para el diagnóstico precoz de la Artritis reumatoide, también tener la posibilidad de diseñar estrategias que ayuden a adquirir conocimientos sobre este tema a la sociedad, dar a conocer la gran importancia de detectar la enfermedad en la aparición de los primeros síntomas y así minimizar los daños a la salud.

De esta manera reducir el riesgo de que la población se encuentre expuesta a sufrir los impedimentos físicos graves que puede llegar a producir esta enfermedad, contando con una población más saludable, realizando sus actividades cotidianas sin obstáculo alguno.

La investigación permitirá también a la investigadora profundizar el conocimiento sobre el tema y desarrollar habilidades científicas.

1.3.Objetivos

1.3.1. Objetivo General

- Determinar el Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado para el diagnóstico de Artritis reumatoide en mujeres mayores de 30 años que acudieron al laboratorio “DIAGNOSUR “. Tarija , abril – septiembre 2020 .

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar el Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado (Anti- CCP), en suero de mujeres mayores de 30 años con clínica de Artritis reumatoide, utilizando el método ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) .
- Establecer el % de mujeres que tienen serología positiva para Artritis reumatoide según resultados obtenidos.
- Determinar el % de mujeres que tienen serología positiva para Artritis reumatoide según la edad.

1.4.Operacionalización de las variables:

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	Mayores de 30 años 30 - 39 40 - 49 50 - 59 60- 69 70-79	Según la edad del paciente en el momento de la toma de muestra.	Porcentaje
Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado (Anti –CCP)	Cuantitativa	Positivo negativo	Negativo <25 U/ml Positivo >25 U/ml	Porcentaje

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.Marco Teórico

2.1.Artritis reumatoide:

La Artritis reumatoide es un trastorno inflamatorio crónico que puede afectar más que solo las articulaciones. En algunas personas, el trastorno puede dañar distintos sistemas corporales, incluida la piel, los ojos, los pulmones, el corazón y los vasos sanguíneos.

Es un trastorno autoinmunitario que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca por error los tejidos del cuerpo.

A diferencia del daño por desgaste de la osteoartritis, la Artritis reumatoide afecta el revestimiento de las articulaciones y causa una hinchazón dolorosa que puede finalmente causar la erosión ósea y la deformidad de las articulaciones.

La inflamación asociada a la Artritis reumatoide es lo que también puede dañar otras partes del cuerpo. Si bien los medicamentos nuevos han mejorado las opciones de tratamiento en gran medida, la artritis reumatoide grave aún puede causar discapacidades físicas.³

2.2. Etiología:

Aunque la etiología de la enfermedad no es bien conocida, la Artritis reumatoide es una enfermedad de origen multifactorial y secundaria a uno o varios factores que intervienen en una población. Es evidente que factores genéticos y ambientales están implicados en el desarrollo de la enfermedad como se observa en un gran número de estudios genéticos y epidemiológicos.

Además, la interacción entre ambos factores puede ser determinante en el desarrollo de la enfermedad.⁴

Causas

La Artritis reumatoide se produce cuando el sistema inmunitario ataca el sinovial, el revestimiento de las membranas que rodean las articulaciones.

La inflamación resultante engrosa el sinovial, que finalmente puede destruir el cartílago y el hueso dentro de la articulación.

Los tendones y ligamentos que mantienen unida la articulación se debilitan y se estiran. Gradualmente, la articulación pierde su forma y su alineación.

Los médicos no saben lo que inicia este proceso, aunque parece probable que sea un componente genético. Si bien los genes no causan Artritis reumatoide, pueden hacerte más vulnerable a los factores ambientales, como infección con determinados virus y bacterias, que pueden desencadenar la enfermedad.⁵

2.2.1.Patogénesis

Aunque la patogénesis de la enfermedad no está esclarecida en su totalidad, existen factores genéticos y ambientales que predisponen a su desarrollo. La Artritis reumatoide es resultado de la activación de células T y B autorreactivas que actúan conjuntamente y producen una inflamación sinovial con infiltración celular junto a un proceso de remodelado y destrucción ósea.

Las células T CD4+ activadas como respuesta a un antígeno extraño estimulan a monocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales para producir las citoquinas IL-1, IL6 y TNF- α a través de procesos de señalización intercelular por medio de antígenos de superficie CD69 y CD11 así como a través de la liberación de mediadores solubles como interferon- γ e IL-17. Las citoquinas claves que

intervienen en el proceso inflamatorio de la enfermedad son IL-1, IL-6 y TNF- α . La IL-1 y el TNF- α estimulan a los fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos que liberan MMPs y diversas sustancias cuyo fin último es el daño del tejido conectivo de la matriz extracelular de las articulaciones. Estos son los principales mediadores del daño articular en la Artritis reumatoide . Además, las células T CD4+ expresan los ligandos RANKL y OPG que estimulan la osteoclastogénesis produciendo la degradación del hueso. Los linfocitos, los macrófagos y los fibroblastos activados pueden estimular también la angiogénesis; esto explicaría la vascularización incrementada encontrada en el tejido sinovial de pacientes con Artritis reumatoide . Las células endoteliales en el tejido sinovial se activan y expresan moléculas de adhesión que promueven el reclutamiento de células inflamatorias como neutrófilos hacia las articulaciones. Los neutrófilos liberan elastasa y proteasa que degradan los proteoglicanos en la capa superficial del cartílago. La erosión temprana del cartílago y del hueso está asociada a la formación de un “pannus” proliferativo, es decir, tejido inflamatorio de granulación vascular de origen sinovial que recubre el cartílago y que está compuesto por células sinoviales proliferadas, pequeños vasos sanguíneos, proteínas estructurales, proteoglicanos y células inflamatorias. El pannus causa destrucción del tejido articular situado en la zona de unión entre la membrana sinovial y el cartílago produciendo lo que se conoce como erosiones articulares. Las células T CD4+ activadas también estimulan a las células B para producir inmunoglobulinas entre las que se incluyen anticuerpos contra proteínas y/o péptidos citrulinados y el FR(Factor reumatoide) . El rol patogénico exacto del Factor reumatoide es desconocido pero parece estar implicado en la activación del complemento a través de la formación de inmunocomplejos (ANEXO 2).

De acuerdo a esos eventos, la Artritis reumatoide se puede dividir en dos etapas que corresponden a la Artritis reumatoide temprana y establecida. En la articulación normal, el tejido sinovial está formado por la membrana sinovial

y el tejido conectivo subyacente. Las células sinoviales se designan de tipo A (sinoviocitos similares a macrófagos) y de tipo B (sinoviocitos similares a fibroblastos). En la Artritis reumatoide temprana, la membrana sinovial se hace más gruesa debido a la hiperplasia e hipertrofia de las células sinoviales. Las células T (principalmente CD4+) y las células B (algunas de las cuales se convertirán en células plasmáticas) infiltran la membrana sinovial. Estas células también se encuentran en el líquido sinovial junto con un gran número de neutrófilos. En estas etapas iniciales de la Artritis reumatoide, la membrana sinovial empieza a invadir el cartílago. En la Artritis reumatoide establecida, las células sinoviales proliferan en número y estado de activación. El pannus proliferativo se comporta como una tumoración localmente invasiva que destruye el cartílago y el hueso subcondral. El pannus consiste de sinoviocitos de tipo A y B junto a células plasmáticas.⁶

2.3. Factores de riesgo

Los factores que pueden aumentar el riesgo de padecer Artritis reumatoide son:

- **Sexo.** Las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar artritis reumatoide.
- **La edad.** La artritis reumatoide se puede producir a cualquier edad, pero más frecuentemente comienza a mediana edad.
- **Antecedentes familiares.** Si un familiar padece artritis reumatoide, el riesgo de que padezcas la enfermedad puede ser mayor.
- **Tabaquismo.** Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de desarrollar artritis reumatoide, especialmente si tienes una predisposición genética a desarrollar la enfermedad. Fumar también aparece asociado a una gravedad mayor de la enfermedad.

- **Exposición ambiental.** Aunque se entiende mal, algunas exposiciones, como a asbestos o sílice, pueden aumentar el riesgo de desarrollar artritis reumatoide.
- **Obesidad.** Las personas, especialmente las mujeres de hasta 55 años, que tienen sobrepeso o son obesas pareciera que presentan un mayor riesgo de desarrollo de Artritis reumatoide. ⁷

2.4.Criterios de clasificación para el diagnóstico de la Artritis Reumatoide

Los criterios de clasificación permiten definir grupos de individuos con Artritis reumatoide para estandarizar su incorporación a los trabajos clínicos y estudios relacionados, y brindar las bases para un abordaje común entre los clínicos.

Criterios de clasificación de la ACR de 1987

Los criterios de clasificación internacional de la Artritis reumatoide formulados por el ACR (American Collage of Rheumatology) en 1987 y usados hasta hace poco tiempo, tienen buena sensibilidad y especificidad para clasificar Artritis reumatoide ya establecida pero presentan limitaciones importantes a la hora de identificar bien a los pacientes con enfermedad de reciente comienzo y que podrían beneficiarse de una intervención terapéutica precoz y efectiva. (ANEXO 3)

Según estos criterios en las etapas precoces, los criterios clínicos (1 a 4) son sensibles pero poco específicos de Artritis reumatoide, (es decir la probabilidad de que aparezcan en pacientes con Artritis reumatoide es alta, pero también lo es para otros tipos de artritis), mientras que la presencia de los otros criterios es poco sensible aunque muy específica (no suelen aparecer en otros tipos de artritis pero tampoco en las etapas iniciales de Artritis reumatoide). En estudios

longitudinales de pacientes con artritis de reciente comienzo se ha demostrado que el número de criterios que se cumplen aumenta con la duración del seguimiento. Las alteraciones radiológicas tampoco aparecen en etapas iniciales de la Artritis reumatoide. Quizás el factor reumatoide sea en estas etapas precoces el más útil de todos estos criterios .⁸

Criterios de clasificación de la EULAR/ACR de 2010

En realidad, el objetivo de las terapias actuales es prevenir que los individuos lleguen al estadio de enfermedad crónica necesario para cumplir con los criterios de 1987. Las limitaciones de tales criterios motivaron la creación de un grupo de trabajo del ACR/EULAR .En 2010 se publicaron los nuevos criterios de clasificación para la AR por el American College of Rheumatology (**ACR**)/European League against Rheumatism (**EULAR**) .Estos criterios se crearon para mejorar los criterios de clasificación de la AR usados hasta ahora y con la finalidad de emplearlos tanto para el diagnóstico individual como para la clasificación de los pacientes y sobre todo en las formas tempranas de Artritis reumatoide . Estos nuevos criterios de diagnóstico y clasificación para la Artritis reumatoide se deberán aplicar a una población diana que debe cumplir dos características:

- Presentar al menos una articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada).
- Que dicha sinovitis no pueda explicarse por otra enfermedad.

El paciente ha de tener una puntuación $\geq 6/10$ en el sistema de puntuación de la tabla para ser clasificado como Artritis reumatoide . Aquellos pacientes que tienen una puntuación $< 6/10$ no se clasifican como Artritis reumatoide aunque pueden ser reevaluados y los criterios pueden cumplirse en el tiempo. Las articulaciones grandes se refieren a los hombros, codos, caderas, rodillas y

tobillos. Las articulaciones pequeñas se refieren a metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsofalángicas, interfalángica del pulgar y carpos (ANEXO 4).⁹

2.5.Fisiopatología:

Las anormalidades inmunitarias más importantes incluyen inmunocomplejos producidos por células del revestimiento sinovial y en los vasos sanguíneos inflamados. Las células plasmáticas producen anticuerpos que contribuyen a estos complejos, aunque puede presentarse una artritis destructiva en ausencia de estos. Los macrófagos también migran hacia la membrana sinovial afectada en las primeras etapas de la enfermedad; en los vasos inflamados, se observan células derivadas de macrófagos. Los linfocitos que infiltran el tejido sinovial son sobre todo células T CD4+. Los macrófagos y los linfocitos producen citocinas y quimiocinas proinflamatorias en la sinovial. Los mediadores inflamatorios y varias enzimas liberadas contribuyen a las manifestaciones sistémicas y articulares de Artritis reumatoide, incluso a la destrucción cartilaginosa y ósea.

En la Artritis reumatoide seropositiva, la acumulación de evidencia sugiere que los Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados aparecen mucho antes de cualquier signo de inflamación. Además, los anticuerpos contra la proteína carbamylada (anti-CarP) predicen una mayor progresión radiológica en pacientes con anti-CCP negativos. La progresión a Artritis reumatoide en la fase preclínica depende de la diseminación del epítipo del autoanticuerpo, en la cual se producen respuestas inmunitarias frente a la liberación de autoantígenos con inflamación subsiguiente.

En articulaciones con afección crónica, la membrana sinovial, que normalmente es delgada, prolifera, se engrosa, y desarrolla pliegues vellosos. Las células del revestimiento sinovial producen diversas sustancias, entre ellas colagenasa y estromelisina, que contribuye a la destrucción del

cartílago, y IL-1 y TNF-alfa, que estimulan la destrucción del cartílago, la absorción ósea mediada por osteoclastos, la inflamación sinovial y prostaglandinas (que potencian la inflamación). También se observa depósito de fibrina, fibrosis y necrosis. El tejido sinovial hiperplásico libera estos mediadores inflamatorios, que erosionan el cartílago, al hueso subcondral, la cápsula articular y los ligamentos. Los leucocitos polimorfonucleares constituyen en promedio cerca del 60% de los glóbulos blancos en el líquido sinovial.

En un 30% de los pacientes con Artritis reumatoide aparecen nódulos reumatoides. Son granulomas formados por un área necrótica central rodeada por macrófagos histiocíticos en empalizada y rodeados por linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos. En órganos internos, también pueden aparecer nódulos y vasculitis.¹⁰

2.6. Modulación de la respuesta inmune en Artritis reumatoide

En los linfocitos T (LT) se han identificados dos tipos de respuestas colaboradoras (Th): las Th1 (inmunidad celular o retardada) y las Th2 (inmunidad humoral). Las Th1 participan en la eliminación de patógenos intracelulares y las Th2 en la eliminación de microorganismos extracelulares. Se lleva a cabo la activación de LT mediante la presentación de auto-antígenos y señales coestimuladoras por parte de las células presentadoras de antígenos mediante el HLA de clase II; los Th1 son los linfocitos secretores de interferón gamma (IFN-g) e interleucina 2 (IL-2), y los Th2 son los linfocitos que liberan citocinas IL-4, IL-10 e IL-13, mencionando que en la activación de células T, además de la diferenciación de Th1 promovida por IL-12 y Th2 por IL-4, existe un subgrupo de linfocitos T CD4+ denominados Th17 promovidos por el factor de crecimiento transformante b (TGF-b) e IL-6, que secretan IL-17 y que coordinan la respuesta inmune de un modo

diferente a las Th1 o a las Th2 , a su vez, las Th también estimulan a los linfocitos B (LB) para producir auto-anticuerpos .(ANEXO 5)

Las Th17 se asocian a procesos inflamatorios crónicos y autoinmunes promovidos fundamentalmente por el efecto proinflamatorio de la IL-17 y son las IL-23 las que inducen su proliferación. Se ha implicado a la IL-17 con el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas se destaca la AR, ya que se ha encontrado que la expresión de IL-17 esta elevada en zonas afectadas . En Artritis reumatoide , la IL-17, además de potenciar la actividad de IL-1 y TNF- α (factor de necrosis tumoral α), estimula la diferenciación de los osteoclastos y promueve la destrucción de cartílago y hueso . El TNF- α también participa en la activación de neutrófilos, LT, estimula la producción de citocinas y coestimula la producción de anticuerpos por LB. Otra citocina proinflamatoria que fue descrita por el Dr. Kishimoto al final de los años ochenta en tejido sinovial reumatoide , es la interleucina 6 (IL-6) . La IL-6 fue identificada como un factor producido por los LT y al igual que la IL-1 contribuye al desarrollo de osteoporosis y destrucción articular en Artritis reumatoide mediante la proliferación de los fibroblastos sinoviales y de la diferenciación de los osteoclastos . Anteriormente se creía que los LB desempeñaban un papel colateral en la patogenia de Artritis reumatoide. Sin embargo, es importante señalar que su participación implica diversos mecanismos incluyendo la producción de auto-anticuerpos, la activación de LT y la secreción de factores solubles proinflamatorios y efectores como son IL-6, IL-10, TNF- α , etc. . Se ha demostrado que una forma de activar las células B, es por la co-ligadura de los receptores tipo toll (TLRs) con el receptor de células B (BCR) en Artritis inducida por colágeno con destrucción de las articulaciones y el TLR9 inducido por CpG colaborando a la activación de artritis inducida por adyuvantes.¹¹

2.7. Manifestaciones clínicas

Los signos y los síntomas de la Artritis reumatoide pueden incluir:

- Articulaciones sensibles a la palpación, calientes e hinchadas.
- Rigidez articular que generalmente empeora por las mañanas y después de, la inactividad.
- Cansancio, fiebre y pérdida del apetito.

La Artritis reumatoide precoz tiende a afectar primero las articulaciones más pequeñas, especialmente las que unen los dedos de las manos con las manos y los dedos de los pies con los pies.

A medida que avanza la enfermedad, los síntomas suelen extenderse a las muñecas, las rodillas, los tobillos, los codos, la cadera y los hombros. En la mayoría de los casos, los síntomas se producen en las mismas articulaciones en ambos lados de tu cuerpo.

Alrededor del 40 % de las personas que padecen artritis reumatoide también experimentan signos y síntomas que no involucran a las articulaciones. La Artritis reumatoide puede afectar muchas estructuras no articulares, incluido lo siguiente:

- Piel
- Ojos
- Los pulmones
- Corazón
- Riñones

- Glándulas salivales
- Tejido nervioso
- Médula ósea
- Vasos sanguíneos

Los signos y los síntomas de la Artritis reumatoide pueden variar en gravedad e incluso pueden aparecer y desaparecer. Los períodos de mayor actividad de la enfermedad, denominados brotes, se alternan entre períodos de remisión relativa, cuando la hinchazón y el dolor se disipan o desaparecen. Con el paso del tiempo, la Artritis reumatoide puede provocar que las articulaciones se deformen y salgan de lugar.

2.8. Complicaciones

La Artritis reumatoide aumenta el riesgo de desarrollar:

- **Osteoporosis.** La Artritis reumatoide en sí, junto con algunos medicamentos utilizados para tratar la Artritis reumatoide, pueden aumentar tu riesgo de osteoporosis, una afección que debilita los huesos y los hace más propensos a las fracturas.
- **Nódulos reumatoides.** Estos bultos firmes de tejido se forman con mayor frecuencia alrededor de los puntos de presión, como los codos. Sin embargo, estos nódulos pueden formarse en cualquier parte del cuerpo, incluidos los pulmones.
- **Sequedad en los ojos y la boca.** Las personas que tienen Artritis reumatoide son mucho más propensas a manifestar el síndrome de Sjogren, un trastorno que disminuye la cantidad de humedad en los ojos y la boca.

- **Infecciones.** La enfermedad en sí y muchos de los medicamentos utilizados para combatir la Artritis reumatoide pueden dañar el sistema inmunitario y provocar un aumento de las infecciones.
- **Síndrome del túnel carpiano.** Si la Artritis reumatoide afecta las muñecas, la inflamación puede comprimir el nervio que irriga la mayor parte de la mano y los dedos.
- **Problemas de corazón.** La Artritis reumatoide puede aumentar el riesgo de endurecimiento y obstrucción de las arterias, así como la inflamación del saco que rodea el corazón.
- **Enfermedad pulmonar.** Las personas con Artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de inflamación y cicatrización de los tejidos pulmonares, lo que puede provocar una dificultad respiratoria progresiva.
- **Linfoma.** La Artritis reumatoide aumenta el riesgo de linfoma, un grupo de cánceres de la sangre que se desarrollan en el sistema linfático.¹²

2.9. Diagnóstico clínico de Artritis Reumatoide.

2.9.1. Interrogatorio y exploración física

Durante la primera visita, el facultativo toma nota de los datos personales del paciente, como la edad, el sexo y sus ocupaciones habituales; indaga sobre los síntomas y manifestaciones que motivaron la consulta, y recaba información sobre los antecedentes personales y familiares. Esta conversación con el médico, que se denomina interrogatorio o anamnesis, constituye uno de los componentes fundamentales en el diagnóstico de la Artritis reumatoide .

El interrogatorio puede proporcionar datos muy característicos y valiosos para el diagnóstico de la enfermedad, muy en particular la presencia de dolor y rigidez matutina, sobre todo si se presentan de forma simétrica en las pequeñas articulaciones de manos y pies.

A continuación, el médico procede a la exploración física del paciente, con especial atención a las articulaciones afectadas para comprobar si están aumentadas de volumen y más calientes de lo normal, pero también investiga la eventual presencia de signos que sugieran la afectación de otras articulaciones o de otras manifestaciones más o menos comunes de la Artritis reumatoide, como los nódulos reumatoides.

En general, tras el interrogatorio y la exploración física, el reumatólogo ya suele tener la información suficiente para sospechar que las manifestaciones que ha evaluado en el paciente pueden ser provocados por una Artritis reumatoide, aunque no es infrecuente que los síntomas y la exploración física no sean lo suficientemente definidos o característicos. Sea como fuere, para confirmar el diagnóstico el facultativo solicitará algunas pruebas complementarias.¹³

2.10. Biomarcadores en la artritis reumatoide

En los criterios diagnósticos o de clasificación de la AR (Artritis reumatoide) que se han venido utilizando hasta la actualidad (criterios ACR 1987) sólo se incluye un biomarcador que es el factor reumatoide (FR). Este anticuerpo dirigido contra la fracción constante de la inmunoglobulina G se descubrió hace ya más de 50 años y ha constituido un elemento importante para el clínico como ayuda diagnóstica y marcador pronóstico en la Artritis reumatoide. No obstante, su relativa falta de especificidad ha condicionado su uso e interpretación en la práctica clínica. Sin duda, el principal y más importante avance en el descubrimiento de nuevos biomarcadores en la Artritis reumatoide han sido los denominados anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados (ACPA), que para algunos autores serían los verdaderos «factores reumatoides», por su gran especificidad, mucho más elevada que la del Factor reumatoide, aunque no sean patognomónicos de la enfermedad. Los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados presentan se presentan

hoy en día como los autoanticuerpos con un mejor balance sensibilidad (65-75%)/especificidad (95-100%) para el diagnóstico de la Artritis reumatoide.

La importancia de los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados como marcadores diagnósticos queda bien reflejada en los recientemente consensuados nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR de la Artritis reumatoide. En estos nuevos criterios aparecen, en comparación con los de la ACR de 1987, además de los reactantes de fase aguda (PCR y VSG), los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados, situándose a un nivel equiparable al del Factor reumatoide. Diferentes estudios han demostrado la gran utilidad de los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados como marcadores predictivos de evolución o diagnóstico de Artritis reumatoide en aquellos pacientes que se presentan en las consultas o clínicas de artritis de inicio como artritis indiferenciadas o inclasificables.¹⁴

2.11. Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio, aunque no son diagnósticas en sí mismas, ayudan a confirmar el diagnóstico, así como a anticipar el pronóstico de la patología. De esta forma se estudiarán valores como el factor reumatoide, la presencia de Anticuerpos Antipéptido Cíclico Citrulinado (anti-CCP, con valor en la confirmación del diagnóstico y en la anticipación de pacientes de peor pronóstico), la Proteína C Reactiva o PCR (inducida por la inflamación, y que parece reflejar bastante bien la fase aguda y de inflamación, y que adecuadamente controlada reduce el daño radiográfico de las articulaciones).

- **Velocidad de sedimentación globular (VSG):** Es una prueba que mide la rapidez con que los glóbulos rojos descienden en un tubo de sangre durante una hora. La Velocidad de sedimentación globular es un indicador de inflamación y se incrementa por diversas causas, entre ellas la Artritis reumatoide

- **Proteína C reactiva (PCR):** Consiste en la detección de una proteína que se encuentra en la sangre, la cual se eleva cuando hay inflamación importante como en la Artritis reumatoide, pero también puede elevarse en caso de infecciones, infartos, traumatismos y otras enfermedades reumatológicas.
- **Factor Reumatoide (FR):** El Factor reumatoide es un anticuerpo, producido por las células B, que se dirige contra el propio organismo y que puede estar presente en el análisis de sangre de las personas que padecen Artritis reumatoide, aproximadamente el 80% de las personas que padecen Artritis reumatoide tienen el Factor reumatoide positivo en sangre, en este caso se dice que el paciente es seropositivo para el Factor reumatoide, por el contrario, si no aparece elevado en el análisis sanguíneo el paciente es seronegativo. Por tanto, el reporte de una cifra elevada, junto con otros hallazgos clínicos típicos de la Artritis reumatoide, indica un posible diagnóstico de Artritis reumatoide. El factor reumatoide se asocia a una Artritis reumatoide más agresiva y con mayor morbimortalidad.
- **Anticuerpos anti-PCC:** Esta prueba diagnóstica está dirigida a la detección de anticuerpos contra el Péptido Cíclico Citrulinado. Esta prueba es más específica para el diagnóstico de la Artritis reumatoide que la presencia a títulos elevados del Factor reumatoide.¹⁵

Los Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados Cíclicos (anti- CCP) son al parecer muy específicos para la Artritis reumatoide, con una especificidad de 95 - 100%. Esta alta especificidad combinada con su presencia temprana en la enfermedad, incluso antes de que la enfermedad sea manifiesta, sugiere un papel importante de estos anticuerpos en la patogénesis de la Artritis reumatoide. Los anticuerpos presentes en forma temprana en la enfermedad, han sido evaluados principalmente por su valor diagnóstico.¹⁶

2.11.1. Prueba Anti - CCP para el diagnóstico de Artritis reumatoide. Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado

Los Anticuerpos Antipéptido Citrulinado Cíclico (anti-CCP) son autoanticuerpos producidos por el sistema inmune que van dirigidos contra el péptido citrulinado cíclico (CCP). El organismo produce normalmente citrulina como parte del metabolismo del aminoácido arginina. No obstante, en algunas proteínas, la conversión de arginina a citrulina conlleva la formación de compuestos que forman un anillo conocido como péptido citrulinado cíclico. Esta alteración, así como la producción de Anticuerpos Antipéptido Citrulinado Cíclico pueden observarse en personas con Artritis reumatoide (AR). Existen teorías que apoyan que la conversión de arginina a citrulina puede jugar un papel importante en los procesos inflamatorios autoinmunes que se observan en las articulaciones de las personas con artritis reumatoide. La prueba de Anticuerpos Antipéptido Citrulinado Cíclico detecta y mide los niveles de Anticuerpos Antipéptido Citrulinado Cíclico en sangre, y es de ayuda para el diagnóstico de Artritis reumatoide.

Se considera la prueba Anticuerpos Antipéptido Citrulinado Cíclico , como criterio para poder diagnosticar la artritis reumatoide, pueden detectarse anti-CCP en personas con formas iniciales de Artritis reumatoide. La detección y diagnóstico precoz de la Artritis reumatoide permite iniciar un tratamiento agresivo, minimizando así las complicaciones asociadas y el daño tisular.

Los Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados Cíclicos (anti- CCP) son al parecer muy específicos para la Artritis reumatoide, con una especificidad de 95-100% ., Esta alta especificidad combinada con su presencia temprana en la enfermedad, incluso antes de que la enfermedad sea manifiesta, sugiere un papel importante de estos anticuerpos en la patogénesis de la Artritis reumatoide.¹⁷

2.11.2. Anti-CCP PLUS ELISA

El kit de prueba Anti-CCP PLUS ELISA es un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para la determinación cualitativa y semicuantitativa de anticuerpos IgG frente a los péptidos citrulinados cíclicos (PCC) en sueros humanos. El ensayo se utiliza para detectar anticuerpos en una única muestra de suero. Los resultados del ensayo se usan como ayuda para el diagnóstico de la Artritis reumatoide (AR), conjuntamente con otros hallazgos de laboratorio y clínicos. El análisis deben realizarlo profesionales de laboratorio debidamente formados.

Principio de Enzimoinmunoanálisis (EIA) de los péptidos AR

El kit anticuerpo anti-PCC está basado en el método ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) . El ensayo utiliza una microplaca con pocillos recubiertos por péptidos sintéticos citrulinados (antígeno). Se aplica en los pocillos el suero diluido de los pacientes y se incuba. Si hay anticuerpos específicos, se unirán al antígeno en los pocillos. El material no unido se lava y el anticuerpo unido se detecta añadiendo anticuerpos frente a IgG humana marcados con peroxidasa de rabanito picante (PRP), seguidos por un segundo paso de lavado y por incubación con sustrato. La presencia de los anticuerpos reactivos dará lugar al desarrollo de color, el cual es proporcional a la cantidad de anticuerpo unido y esto es determinado fotométricamente.

Control de calidad

El calibrador A (3200 unidades/ml) debe tener una Densidad Optica de $> 0,9$. Calcule la media de los pocillos duplicados para cada calibrador y control. El resultado del control positivo debe estar dentro del rango indicado de 180-340 U/ml y el control negativo debe ser <25 U/ml. Si esto no se consigue, los resultados de la prueba no son válidos y debe repetirse .

CONTENIDO DEL KIT

Contenido del kit de EIA:

- 1 microplaca sellada, recubierta con el péptido PCC (96 pocillos). Lista para usar.
- 5 viales con calibradores (reserva de suero humano positivo) (1,2 ml). Listos para usar (azul)
- 1 vial con suero de referencia control humano (1,2 ml). Listo para usar (azul)
- 1 vial con suero control humano positivo (1,2 ml). Listo para usar (azul)
- 1 vial con suero control humano negativo (1,2 ml). Listo para usar (azul)
- 1 vial con solución de conjugado (peroxidasa conjugada con anticuerpos anti IgG humana) (15 ml) Listo para usar (rojo).
- 1 vial con solución sustrato TMB (15 ml). Listo para usar.
- 2 viales con tampón de dilución (35 ml). Listos para usar (azul)
- 1 vial con solución de parada (15 ml). Listo para usar.
- 2 viales con tampón de lavado (35ml) 20x concentrado.

Preparación de la muestra

Esta prueba se realiza sobre muestras de suero. En muestras de suero, recoja muestras de sangre venosa y deje que se coagulen por completo. Conserve las muestras durante un máximo de 48 horas a 4-8° C. Para un almacenamiento prolongado, congele las muestras a -20° C. Diluya la muestra del paciente 1:50 (Mezcle 10 µl de muestra en un tubo con 490 µl de tampón de dilución). Use 100 µl en la prueba. .

Protocolo del ensayo

1. Pipetee 100 ul de tampón de dilución por duplicado (pocillos A1, A2: blanco).
2. Pipetee 100 ul de cada calibrador por duplicado (pocillos B1, B2 – F1, F2).
3. Pipetee 100 ul de controles negativo y positivo, por duplicado (pocillos G1, G2 - H1, H2)
4. Pipetee 100 ul de muestras de pacientes diluidas en sus correspondientes pocillos de la microplaca. El tiempo total de pipeteo de los pasos 1-4 no debe exceder de 15 minutos.
5. Incube durante 60 min 5 min. a temperatura ambiente. (18-25°C).
6. Elimine la solución de la microplaca y lave conforme al procedimiento de lavado.
7. Pipetee 100 ul de la solución de conjugado a cada pocillo.
8. Incube durante 30 min 5 min. a temperatura ambiente. (18-25°C).
9. Deseche la solución de conjugado de la microplaca y lave la microplaca según el procedimiento de lavado.
10. Pipetee 100 ul de solución de sustrato en cada pocillo.
11. Incube durante 30 min 5 min. a temperatura ambiente. (18-25°C).
12. Añada 100 ul de solución de parada a cada pocillo.
13. Lea los valores de absorbancia en 10 min. a 450 nm.

Interpretación de resultados

Sustraiga el valor de absorbancia media de los pocillos A1 y A2 de las absorbancias individuales de los pocillos que contienen los calibradores, los controles y las muestras. Los valores de absorbancia de los cinco calibradores (valores medios de los duplicados) se pueden representar manualmente en el

eje y lineal frente a las unidades en un eje x logarítmico. La curva de calibración está próxima a la linealidad en el rango 25-2962 U/ml. El título de anticuerpos se expresa en unidades, usando para ello los sueros calibradores y la lectura del valor en unidades corresponderá a la absorbancia media neta de la muestra en la curva de calibración. Otra posibilidad es usar un programa de software usando un ajuste de curva a 4 parámetros para el cálculo. A los cinco calibradores (A - E) se les ha asignado un valor de 3200 U/ml (A), 800 U/ml (B), 200 U/ml (C), 50 U/ml (D) y 25 U/ml (E). Estos valores han sido elegidos de forma arbitraria por Euro-Diagnostica al no existir un estándar internacional reconocido para expresar el título de anticuerpos anti-PCC. Las muestras con lectura superior al calibrador A (3200 unidades/ml) deben ser analizadas de nuevo a una dilución mayor. Por el momento no hay pruebas de que las unidades obtenidas puedan usarse como medida de la intensidad de la enfermedad. Los anticuerpos de diferentes pacientes pueden tener distintas afinidades, lo que significa, que se mide la inmunoreactividad del anticuerpo más que su concentración. La curva de calibración no puede usarse para valores de absorbancia por debajo del calibrador E (25 unidades/ml). Estos valores deberán informarse como <25 unidades/ml.

Criterios de evaluación

Las muestras con resultados < 25 U/ml se definen como negativas. Las muestras con 25 unidades/ml se definen como positivas.¹⁸

2.12. Curso y pronóstico

El impacto de la artritis reumatoide se refleja en términos de disminución de la capacidad física, pérdida de calidad vida y acortamiento de la supervivencia, ya que es la enfermedad musculoesquelética que supone un mayor grado de incapacidad, la cual aparece pronto en la historia de la enfermedad y evoluciona de forma lineal. En un tiempo aproximado de diez años la mitad de

los pacientes son incapaces de desarrollar un trabajo a tiempo completo si no reciben un tratamiento adecuado. Por ejemplo, los pacientes que desarrollan la enfermedad antes de los 40 años tienen peor pronóstico que los que manifiestan el inicio de la misma a partir de los 70. Conforme ésta evoluciona, un importante porcentaje de los pacientes es incapaz de realizar de forma autónoma actividades de la vida diaria como vestirse, lavarse, o comer. La expectativa de vida de un paciente con Artritis reumatoide puede verse reducida entre tres y siete años, y en el caso de pacientes con afectación poliarticular y con una marcada elevación de los reactantes en fase aguda puede acortarse entre 10 y 15 años. Entre los predictores de mal pronóstico se encuentran la afectación de múltiples articulaciones, la afectación temprana de articulaciones grandes, la presencia de factor reumatoide, la presencia de anti-CCP, la elevación de la velocidad de sedimentación y Proteína C reactiva, la presencia de cambios radiológicos tempranos y el retraso en el tratamiento. Una capacidad funcional disminuida de manera importante al principio de la enfermedad se asocia con incapacidad a los cuatro años de seguimiento. El estado de ánimo o el apoyo social son aspectos relevantes para los pacientes y puede condicionar la adherencia y respuesta al tratamiento, por lo que se recomienda considerar este aspecto para valorar la necesidad de intervenciones adicionales.¹⁹

2.13. Tratamiento

La Artritis reumatoide no tiene cura. Pero los estudios clínicos indican que la remisión de los síntomas es más probable cuando el tratamiento comienza temprano con medicamentos conocidos como medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

2.13.1.Medicamentos

El tipo de medicamento que te recomiende el médico dependerá de la gravedad de los síntomas y del tiempo que hayas tenido artritis reumatoide.

- **AINE.** Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) pueden aliviar el dolor y reducir la inflamación. Los AINE de venta libre son el ibuprofeno (Advil, Motrin IB) y el naproxeno sódico (Aleve). Los AINE más potentes se venden bajo receta médica. Los efectos secundarios pueden ser irritación estomacal, problemas cardíacos y daño renal.
- **Esteroides.** Los medicamentos corticosteroides, como la prednisona, reducen la inflamación y el dolor, y retardan el daño articular. Los efectos secundarios pueden incluir el adelgazamiento de los huesos, aumento de peso y diabetes. Los médicos a menudo recetan un corticosteroide para aliviar los síntomas agudos, con el objetivo de disminuir gradualmente la medicación.
- **Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).** Estos medicamentos pueden retrasar el avance de la artritis reumatoide y evitar que las articulaciones y otros tejidos sufran daños permanentes. Entre los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad habituales se incluyen el metotrexato (Trexall, Otrexup, otros), la leflunomida (Arava), la hidroxicloroquina (Plaquenil) y la sulfasalazina (Azulfidine).

Los efectos secundarios varían, pero pueden comprender daños en el hígado, supresión de la médula ósea e infecciones pulmonares graves.

- **Agentes biológicos.** También conocidos como modificadores de la respuesta biológica, esta nueva clase de medicamentos antirreumáticos

modificadores de la enfermedad incluye abatacept (Orencia), adalimumab (Humira), anakinra (Kineret).

Estos medicamentos pueden atacar partes del sistema inmunitario que desencadenan una inflamación que causa daños en las articulaciones y los tejidos. Este tipo de medicamentos también aumenta el riesgo de contraer infecciones. En personas con artritis reumatoide, las dosis más altas de tofacitinib pueden aumentar el riesgo de coágulos en los pulmones. Los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos suelen ser más efectivos cuando se combinan con los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológico, como el metotrexato.

2.13.2. Terapia

El médico puede derivarte a un terapeuta ocupacional o fisioterapeuta que puede enseñarte ejercicios para mantener flexibles las articulaciones. El terapeuta también puede sugerir nuevas formas de realizar tareas diarias, que serán más fáciles para tus articulaciones. Por ejemplo, es recomendable recoger objetos usando los antebrazos.

Los dispositivos de asistencia pueden ayudar a no esforzar las articulaciones doloridas. Por ejemplo, un cuchillo de cocina equipado con una agarradera ayuda a proteger las articulaciones de la muñeca y dedos. Determinadas herramientas, como abotonadores, pueden ayudarte a vestirse.

2.13.3. Cirugía

Si los medicamentos no previenen ni retardan el daño en las articulaciones, tú y el médico pueden considerar la cirugía para reparar las articulaciones dañadas. La cirugía puede ayudar a restaurar tu habilidad para usar la articulación. También puede reducir el dolor y mejorar la función.

La cirugía de artritis reumatoide puede incluir uno o más de los siguientes procedimientos:

- **Sinovectomía.** Una cirugía para extirpar el revestimiento inflamado de la articulación (sinovial) se puede realizar en rodillas, codos, muñecas y caderas.
- **Reparación del tendón.** La inflamación y el daño a las articulaciones pueden causar que los tendones de alrededor de la articulación se aflojen o se rompan. El cirujano puede reparar los tendones que rodean la articulación.
- **Fusión de la articulación.** Se puede recomendar una fusión quirúrgica de la articulación para estabilizar o realinear una articulación y para el alivio del dolor cuando el reemplazo de una articulación no es una opción.
- **Reemplazo total de la articulación.** Durante la cirugía para reemplazo de la articulación, el cirujano quita las partes dañadas de la articulación e introduce una prótesis de metal y plástico.

La cirugía conlleva riesgos de sangrado, infección y dolor. Analiza con el médico los beneficios y los riesgos.²⁰

CAPÍTULO III

DISEÑO

METODOLÓGICO

3.1. Tipo de investigación

- Por el tipo de enfoque, el siguiente trabajo es de tipo cuantitativo debido a que en el estudio se obtuvieron valores numéricos que se pueden cuantificar, se recogió y analizó datos cuantitativos sobre variables.
- En función al tiempo, el siguiente trabajo es de tipo retrospectivo, debido a que fue un estudio longitudinal en el tiempo que se analiza en el presente, pero con datos del pasado.
- En función al nivel o alcance, el siguiente trabajo es de tipo descriptivo, debido a que estamos haciendo observaciones de las revisiones realizadas, puntualizando las características de la población que se está estudiando.
- Por el tipo de recolección, el siguiente trabajo es de tipo transversal, debido a que la secuencia de estudio es corta, de abril- septiembre.

3.2. Diseño de investigación

- El presente trabajo es de tipo no experimental, debido a que no se manipularon deliberadamente las variables que fueron establecidas.

3.3. Población

La población que de estudio está constituida por 22 mujeres mayores de 30 años, que acudieron al laboratorio “DIAGNOSUR “para realizarse la prueba de Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado , abril - septiembre 2020 Tarija.

3.4. Muestra

Las muestras de sangre, fueron recolectadas de mujeres mayores de 30 años que acudieron al laboratorio “DIAGNOSUR”.

3.5. Selección de la muestra

Las muestras recolectadas son de tipo no probabilística, ya que no todos los miembros de la población tienen la oportunidad de participar en el estudio, se tomó en cuenta a todas las pacientes mayores de 30 años que acudieron a realizarse la prueba de Anti- CCP (Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado) al laboratorio en un periodo de tiempo determinado.

De tipo Aleatoria, ya que todas las muestras fueron recolectadas de un periodo de tiempo al azar.

3.5.1. Tamaño de muestra

El presente trabajo estuvo conformado por un total de 22 muestras, recolectados de mujeres mayores de 30 años que acudieron al laboratorio en el periodo de abril - septiembre 2020 Tarija.

3.6. Métodos de investigación

En el presente trabajo se usó el método empírico-analítico ,observacional .

Empírico, debido que está basado en la práctica, experiencia y en la observación de los hechos.

Analítico, ya que se realizó desmembración de un todo, descomponiéndolo en sus partes o elementos para observar las causas, la naturaleza y los efectos. El análisis es la observación y examen de un hecho en particular.

3.7. Procesamiento de la información

Para la recolección de datos se utilizaron, planillas de elaboración propia para recolección de datos y resultados y gráficos.

3.8. Técnicas:

- Anti-CCP PLUS ELISA

3.9. Material y método :

Contenido del kit de EIA:

- 1 microplaca sellada, recubierta con el péptido PCC (96 pocillos). Lista para usar.
- 5 viales con calibradores (reserva de suero humano positivo) (1,2 ml). Listos para usar (azul)
- 1 vial con suero de referencia control humano (1,2 ml). Listo para usar (azul)
- 1 vial con suero control humano positivo (1,2 ml). Listo para usar (azul)
- 1 vial con suero control humano negativo (1,2 ml). Listo para usar (azul)
- 1 vial con solución de conjugado (peroxidasa conjugada con anticuerpos anti IgG humana) (15 ml) Listo para usar (rojo).
- 1 vial con solución sustrato TMB (15 ml). Listo para usar.
- 2 viales con tampón de dilución (35 ml). Listos para usar (azul)
- 1 vial con solución de parada (15 ml). Listo para usar.
- 2 viales con tampón de lavado (35ml) 20x concentrado.

Equipo adicional requerido que no es parte del set

- Espectrofotómetro con filtro de 450nm.
- Lavador automático de placas de microtítulos.

Procedimiento del ensayo

-Protocolo del ensayo

1. Pipetee 100 ul de tampón de dilución por duplicado (pocillos A1, A2: blanco).
2. Pipetee 100 ul de cada calibrador por duplicado (pocillos B1, B2 – F1, F2).

3. Pipetee 100 ul de controles negativo y positivo, por duplicado (pocillos G1, G2 - H1, H2)
4. Pipetee 100 ul de muestras de pacientes diluidas en sus correspondientes pocillos de la microplaca. El tiempo total de pipeteo de los pasos 1-4 no debe exceder de 15 minutos.
5. Incube durante 60 min 5 min. a temperatura ambiente. (18-25°C).
6. Elimine la solución de la microplaca y lave conforme al procedimiento de lavado.
7. Pipetee 100 ul de la solución de conjugado a cada pocillo.
8. Incube durante 30 min 5 min. a temperatura ambiente. (18-25°C).
9. Deseche la solución de conjugado de la microplaca y lave la microplaca según el procedimiento de lavado.
10. Pipetee 100 ul de solución de sustrato en cada pocillo.
11. Incube durante 30 min 5 min. a temperatura ambiente. (18-25°C).
12. Añada 100 ul de solución de parada a cada pocillo.
13. Lea los valores de absorbancia en 10 min. a 450 nm.

3.10. Instrumentos:

- Libro.
- Computadoras.
- Teléfonos.
- Jeringas.
- Torniquetes.
- Torundas de algodón.

- Alcohol.
- Espectrofotómetro.
- Cubetas espectrofotométricas de caras paralelas.
- Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados.
- Tubos de Kahn o hemólisis.
- Microplaca recubierta con el péptido PCC.
- Cronómetro.
- Lámpara o fuente de luz.

3.11. Forma de presentación del trabajo

Se utilizará el programa de Word para imprimir la presentación para los tribunales, Power Point para realizar defensa utilizando datos del Word realizado.

3.12. Plan metodológico

-Toma de muestra

La obtención de las muestras biológicas tuvo lugar en la Sala de Extracciones del laboratorio de análisis clínicos DIAGNOSUR. Se realizó mediante punción en la vena ante cubital, obteniéndose sangre venosa y recolectándose en el siguiente contenedor:

-Tubo de vidrio sin anticoagulante para la obtención del suero tras coagulación de la muestra. Se recolectan aproximadamente 7 ml de sangre, una vez coaguladas, se centrifugan a 3500 rpm durante 6 minutos y tras ello se obtiene el suero y se procede a realizar la determinación correspondiente.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1.Resultados

En el presente trabajo , los resultados se expresan en tablas y gráficas estadísticas ,siguiendo el orden de los objetivos que se muestran en el trabajo.

Tabla 1

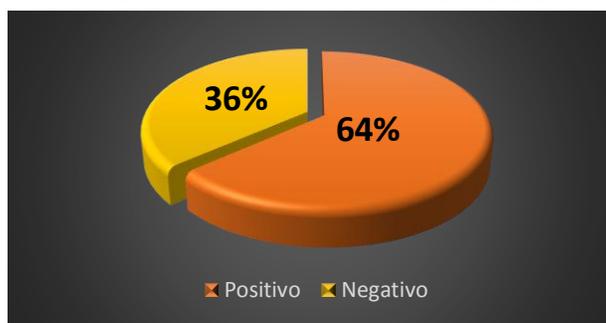
Distribución de pacientes para el diagnóstico de Artritis reumatoide, en mujeres mayores de 30 años mediante la prueba de Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados que acudieron a laboratorio “DIAGNOSUR”.Tarija, abril – septiembre 2020.

Artritis reumatoide Anti – CCP	Muestras	
	Nº	%
Positivo	14	63,6 %
Negativo	8	36,4%
Total	22	100%

Fuente : Elaboración propia

Gráfico 1

Distribución de pacientes para el diagnóstico de Artritis reumatoide, en mujeres mayores de 30 años mediante la prueba de Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados que acudieron a laboratorio “DIAGNOSUR”. Tarija, abril -septiembre 2020.



Fuente: Tabla 1

En la tabla 1. Se puede observar que, del total de las muestras el 63,6 % resultó positivo para la prueba de Anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado y el 36,4 % de las muestras resultó negativo para la prueba.

Tabla 2

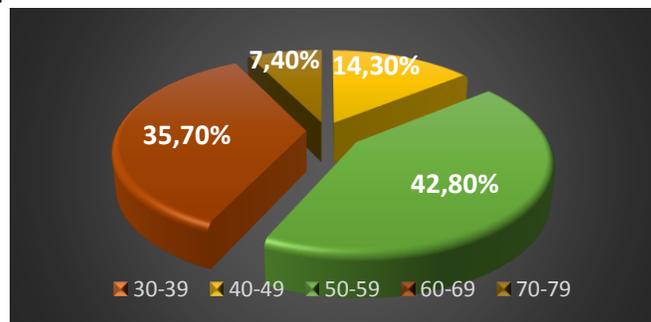
Distribución de pacientes para el diagnóstico de Artritis reumatoide, en mujeres mayores de 30 años según la edad, que acudieron al laboratorio “DIAGNOSUR”. Tarija , abril – septiembre 2020 .

Artritis reumatoide Según la edad	14 muestras positivas	
	Nº	%
30-39 años	0	0 %
40-49 años	2	14,3 %
50-59 años	6	42,8 %
60-69 años	5	35,7 %
70-79 años	1	7,4 %
TOTAL	14	100%

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2

Distribución de pacientes para el diagnóstico de Artritis reumatoide, en mujeres mayores de 30 años según la edad, que acudieron al laboratorio “DIAGNOSUR”. Tarija , abril – septiembre 2020 .



Fuente : Tabla 2

En la tabla 2. De las 22 muestras estudiadas , 14 resultaron positivas para la prueba de Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados observándose una mayor frecuencia de resultados positivos en pacientes de 50- 59 años a los que corresponde el 42,8 % del total de las muestras positivas.

4.2. Análisis y discusión de los resultados

En el presente trabajo de Determinación de Anticuerpos Antipéptido Cíclico Citrulinado para el diagnóstico de Artritis reumatoide en mujeres mayores de 30 años que acudieron al laboratorio “Diagnosur”, se logró determinar la presencia de artritis reumatoide en 14 de las 22 muestras lo que corresponde a un 63,6 % del total de las muestras estudiadas .

-En el trabajo : “Prevalencia de Artritis reumatoidea en pacientes asegurados a la caja nacional de salud” .El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de artritis reumatoidea en pacientes que asisten del policlínico 3 de abril CNS del municipio de Camargo. Se trata de un estudio cuantitativo, descriptivo, transversal realizado en los meses de marzo del año 2017 a marzo de 2018, con 81 pacientes asegurados a la C.N.S. que acudieron al laboratorio. Entre los resultados se obtuvo que existe una prevalencia del 20% de Artritis reumatoide, siendo más prevalente en la población de sexo femenino (63%) y entre las edades de 66 a 75 años.²¹

En el trabajo realizado para la determinación de la prevalencia de Artritis reumatoide en pacientes asegurados a la caja nacional de salud se conoció que el grupo etario que predominó fue de 66 a 75 años, de 81 pacientes en el 20 % se confirmó la existencia de Artritis reumatoide correspondiendo el 63 % al sexo femenino, siendo un porcentaje menor al obtenido en el presente trabajo donde se obtuvo un porcentaje positivo del 63,6 para Artritis reumatoide en el total de las muestras analizadas , correspondiendo el grupo etario predominante a las pacientes de 50-59 años. Lo que se puede deber a diferentes factores de riesgo, que debido a falta de información u otros motivos podrían desconocerse más o no ser considerados en la población de Tarija, lo que llevo a que no se tomen las prevenciones necesarias como ser :

Los antecedentes familiares, ya que algunos tipos de artritis son hereditarios, por lo que es probable que contraigan artritis si sus padres o hermanos tienen este trastorno. Los genes pueden hacernos más vulnerable a los factores ambientales que pueden desencadenar artritis. No darle importancia a la actividad física para

mantenerse en un estado físico saludable, realizando cualquier actividad física de su agrado para mejorar su calidad de vida y de esta manera reducir el riesgo de padecer esta enfermedad.

-En el trabajo : "Criterios clínicos y laboratoriales de Artritis reumatoide en el hospital Daniel A. Carrión Huancayo periodos 2005-2015" . El objetivo del trabajo fue determinar la frecuencia de los criterios diagnósticos de la artritis reumatoide de acuerdo a ACR/EULAR 2010 en los pacientes que acudieron por primera vez al Hospital Daniel A. Carrión de Huancayo de enero del 2005 a diciembre del 2015. Se evaluó a 102 pacientes, 59 (57,8%) presentaron afectación de más de 10 articulaciones pequeñas; no hubo evidencia que algún paciente presentara la afectación de solo una articulación grande debido a que la Artritis reumatoide es una enfermedad de compromiso simétrico. En cuanto a la serología se obtuvo que el Factor Reumatoide (FR) y/o Anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA) positivo en el 68 (90,6%).²²

En el trabajo Criterios clínicos y laboratorios de Artritis reumatoide en el hospital Daniel A. Carrión Huancayo periodos 2005-2015, se confirmó la existencia de Artritis reumatoide en el 90,6% mediante la prueba de Factor Reumatoide y Anticuerpos anti péptidos citrulinados ,siendo un porcentaje mayor al obtenido en el presente trabajo (63,6 %) , lo que también puede deberse a la falta de conocimiento o importancia de los factores de riesgo anteriormente mencionados (antecedentes familiares, lesión articular previa, falta de actividad física), y los signos y síntomas de esta enfermedad. Por lo que no se tomaron las medidas de prevención necesarias .

4.3. Conclusiones

Por los resultados obtenidos en el siguiente trabajo se concluye:

Se realizó la prueba de Anticuerpos Antipéptido Cíclico Citrulinado (Anti – CCP) en el suero de mujeres mayores de 30 años con clínicas de Artritis reumatoide, obteniendo finalmente 14 resultados positivos ,lo que corresponde al 63,6 % del total de las muestras.

Observándose una mayor frecuencia en pacientes de 50- 59 años a los que corresponde el 42,8 % del total de las muestras positivas, seguidos de los pacientes de 60 - 69 años los cuales representan el 35,7 % de las muestras positivas. Así también como la ausencia total de resultados positivos en

En los datos obtenidos se puede observar la prevalencia de resultados positivos a partir de la mediana edad , siendo de gran importancia la prueba Anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado , ya que por su elevada especificidad permite el diagnóstico temprano de la Artritis reumatoide , para poder iniciar un tratamiento precoz y lograr la remisión de la enfermedad , evitando de esta manera que el individuo que se encuentra en la etapa productiva de la vida sufra discapacidades físicas irreversibles.

4.4. Recomendaciones

- A los laboratorios recomendarles implementar el uso de la prueba de Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado mediante el método de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) , ya que tiene una elevada

especificidad y permite realizar un diagnóstico precoz de la Artritis reumatoide.

- A las mujeres de mediana edad deben tomar conciencia de la importancia de mantenerse en un estado físico saludable realizando cualquier actividad física, una alimentación sana y evitar la obesidad para mejorar su calidad de vida y disminuir el riesgo de sufrir esta enfermedad.
- A los estudiantes de la carrera de Bioquímica de las siguientes gestiones, que realicen otros estudios sobre la prevalencia de Artritis reumatoide en la población de Tarija, para que, junto con el presente estudio, evaluar integralmente la posible disminución o incremento de esta enfermedad y de esa manera ayudar a idear estrategias que mejoren cada vez más el cuidado de la salud de la población.