



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

CORRELACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD Y NIVELES DE FACTOR
REUMATOIDE/ANTICUERPOS ANTICITRULADOS CÍCLICOS EN SUERO Y
LÍQUIDO SINOVIAL, EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE
INICIO TEMPRANO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
PRESENTA:

DR. ALEJANDRO ORTIZ ARROYO
RESIDENTE DE 4º. AÑO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS

DR. RICARDO ORTIZ GARCIA
REUMATOLOGO ADSCRITO A LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ" SSA.



MEXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



TESIS DE POSGRADO:

CORRELACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD Y NIVELES DE FACTOR REUMATOIDE/ANTICUERPOS ANTICITRULADOS CÍCLICOS EN SUERO Y LÍQUIDO SINOVIAL, EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO TEMPRANO.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO ORTIZ ARROYO
Residente de 4^o año, curso de especialización en Medicina Interna

DIRECTOR DE TESIS:

DR. RICARDO ORTIZ GARCÍA
Reumatólogo adscrito a la división de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA.

CODIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DEL CARMEN NAVARRO GONZÁLEZ
Subdirectora de investigación clínica. INER

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DRA. JOANA BALDERAS JUÁREZ
Residente del 2^o año de Medicina Interna

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la Sección de Consulta externa de Medicina Interna y Reumatología, bajo la Dirección del Dr. Ricardo Ortiz García.

Este trabajo de Tesis con No. 14-34-2009, presentado por el alumno Alejandro Ortiz Arroyo se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Ricardo Ortiz García, con fecha del 28 julio del 2009 para su impresión final.

Tutor Principal:

Dr. Ricardo Ortiz García.
Reumatólogo adscrito a la división de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA.

AGRADECIMIENTOS

A mi pequeña Sofía por ser mi inspiración para alcanzar mis metas.

A mi esposa Margarita por su apoyo, amistad, tolerancia y comprensión para lograr la realización de esta difícil y agradable meta académica.

A mis padres y hermanos por su apoyo y comprensión incondicional.

Al Dr. Rogelio Zacarías por su apoyo incondicional y confianza.

A mis compañeros por todos esos buenos momentos que aminoraron la carga.

A mis maestros por su apoyo a la continuación de mi formación.

Al Dr. Víctor García y Ricardo Ortiz por su ayuda en la culminación de esta tesis.

Autorizaciones

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de la División de Medicina Interna
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Ricardo Ortiz García
Medico adscrito de la División de Reumatología
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**CORRELACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD Y NIVELES DE FACTOR
REUMATOIDE/ANTICUERPOS ANTICITRULADOS CÍCLICOS EN SUERO Y LÍQUIDO
SINOVIAL, EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO TEMPRANO.**

Investigador Responsable:

Dr. Ricardo Ortiz García

Firma: _____

Investigador principal:

Dr. Alejandro Ortiz Arroyo

Firma: _____

Colaboradores:

Dra. María del Carmen Navarro González

Firma: _____

Dra. Joana Balderas Juárez

Firma: _____

Q.F.B José Luis Báñales Méndez

Firma: _____

Dr. Víctor Noé García Edgar

Firma: _____

INDICE

Glosario	8
Relación de figuras y tablas	9
Resumen	10
Abstract	11
1. Introducción.....	12
2. Antecedentes	13
2.1. Generalidades.....	
2.2. Etc.....	
3. Justificación.....	18
4. Hipótesis	21
5. Objetivos	21
6. Material y Métodos.....	21
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
6.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados	24
8. Discusión.....	34
9. Conclusiones.....	35
10. Perspectivas.....	35
11. Bibliografía	36
12. Anexos	37
12.1. Anexo No. 1	37
12.2. Anexo No. 2.....	39

GLOSARIO

AR	Artritis Reumatoide
T CD4	Linfocitos T CD 4
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad
IL	Interleucinas
CAR	Colegio Americano de Reumatología
FR	Factor reumatoide
Anti-CCP	Anticuerpos anticitrulinados cíclicos
Anti-CCP2	Anticuerpos anticitrulinados cíclicos de segunda generación
Ig	Inmunoglobulina
ANCA	Anticuerpo anticitoplasmático de los neutrófilos
ANA	Anticuerpos antinucleares
GPI	Anticuerpos antiglucosa 6 fosfato isomerasa
AFP	Anticuerpos antifactor perinuclear
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
PAD	Péptido arginil deaminasa
Ca ²⁺	Calcio
HAQ-DI	Health assesstmen questionnaire score, cuestionario de valoración de salud e índice de incapacidad
VSG	Velocidad de sedimentación globular
PCR	Proteína C reactiva
AINES	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos
ENSANUD	Encuesta nacional de salud
FNT-α	Factor de necrosis tumoral alfa

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

	Pag.
Figura 1. Población en estudio	24
Tabla 1. Características demográficas	25
Tabla 2. Relación de los niveles de anti-CCP	26
Tabla 3. Relación entre actividad de la enfermedad de AR y niveles de anti-CCP tanto en líquido sinovial como en suero	26
Tabla 4. Comparación en la relación de la actividad de la enfermedad, representada por HAQ-DI y el apego a tratamiento	31
Grafica 1. Distribución por sexo	24
Grafica 2. Distribución de edad por sexo	24
Graficas 3 y 4. La relación entre los niveles de PCR y niveles de anti-CCP	27
Graficas 5 y 6. Relación entre PCR y niveles de anti-CCP en suero	27
Graficas. 7 y 8. Relación entre apego a tratamiento y niveles de anti-CCP en líquido	28
Grafica 9. Relación entre niveles de anti-CCP en suero	28
Grafica 10. Relación entre FR y anti-CCP en líquido sinovial	29
Grafica 11. Relación entre Fr y niveles de anti-CCP en suero	29
Grafica 12 y 13. Relación entre VSG y anti-CCP en líquido y suero	30
Grafica 14. Niveles de anti-CCP en suero y numero de articulaciones afectadas	30
Grafica 15. Anti-CCP en líquido y Ocupación	30
Grafica 16. Tipo de daño articular y niveles de anti-CCP	31
Grafica 17. Distribución entre el nivel de apego a tratamiento y HAQ-DI	32
Grafica 18. Relación entre el apego a tratamiento y presentación de la actividad de la enfermedad por HAQ-DI.	32
Grafica 19. Relación HAQ-DI y tiempo de diagnostico.	33
Grafica 20. HAQ-DI y numero de articulaciones afectadas.	33

RESUMEN:

La artritis reumatoide es una enfermedad severa, progresiva e inflamatoria sistémica, autoinmune de etiología desconocida, la morbi mortalidad de la enfermedad es debida a la presencia de inflamación sistémica y local crónica, que lleva a la destrucción del cartílago, articulación, tejido blando, así como afección vascular y visceral (1,2). El pronóstico de esta enfermedad es pobre, no tiene cura, el 80% de los pacientes en 20 años tiene incapacidad funcional, personal y social, además la esperanza de vida se disminuye de 3 a 18 años (3). Por lo que en la actualidad el inicio de una terapia agresiva para el control de la enfermedad es fundamental y este se debe de iniciar con certeza basada en un marcador específico de la enfermedad, requisitos cubiertos por los anti-CCP. Estos tienen una especificidad y sensibilidad mayor que el FR, además de predecir mejor el pronóstico y la severidad de la misma.

Por lo que se fijó como objetivo del estudio cuantificar los niveles de factor reumatoide y anticuerpos citrulinados en suero y líquido sinovial en pacientes con Artritis reumatoide de inicio temprano y correlacionar el nivel de anticuerpos citrulinados del líquido sinovial con el grado de actividad, daño radiográfico y marcadores de inflamación sistémicos.

Se realizó la determinación de anti-CCP, en suero y líquido sinovial, además de factor reumatoide para determinar su correlación con el grado de actividad de AR de inicio temprano, los cuales se determinan por el grado de afección clínica por medio del HAQ-DI, PCR, VSG y además se buscó asociación con el número de articulaciones afectadas, ocupación, escolaridad, tiempo de diagnóstico, tipo de daño articular.

Los resultados encontrados en los pacientes con anti-CCP en líquido sinovial indican que si se tiene mayor expresión de marcadores inflamatorios serológicos (PCR y FR) y ésta es completa cuando se une a los niveles plasmáticos de anti-CCP.

El 100 % de nuestra población presentó como mínimo dos valoraciones médicas previas, ya que se encontraban con tratamiento farmacológico previo, por lo que se agregó la variable de apego a tratamiento, la cual si presentó relación con la escala de índice de incapacidad (HAQ-DI) y los títulos de anti-CCP en líquido sinovial.

El HAQ-DI es uno de los determinantes más importantes de actividad, el cual solo mostró correlación con el apego a tratamiento y este último con los niveles de anti-CCP en líquido sinovial. Tal vez en esta muestra el número ocasiono que no fuera estadísticamente significativo.

Se encontró un paciente con FR negativo, el cual fue positivo para anti-CCP en suero y líquido sinovial, por lo cual ya se propuso en la literatura eliminar el término AR seronegativa, pues los pacientes seronegativos tienen en un 20 a 57% positivos los anti-CCP.

Se demuestra en este estudio que los títulos de anti-CCP ya sean en suero o líquido sinovial, tienen correlación con los marcadores de actividad en AR. El FR no presentó asociación con los marcadores de actividad de la enfermedad, aun siendo este el estudio serológico más solicitado en casos sospechosos de AR, en adición a marcadores inflamatorios.

No se encontró correlación entre los niveles de anti-CCP y número de articulaciones, ocupación, tiempo de evolución, tipo de daño articular o HAQ-DI, tal vez por el tamaño de la muestra.

ABSTRACT:

Rheumatoid arthritis is a severe illness, progressive, inflammatory, systemic autoimmune of etiology unknown, morbidity and mortality of the disease is due to the presence of chronic, local and systemic inflammation, which leads to cartilage destruction, joint, soft tissue and as visceral and vascular disease (1,2). The prognosis of this disease is poor, has no cure, 80% of patients in 20 years have functional disability, personal and social as well as life expectancy decreases from 3 to 18 years (3). So that today the initiation of aggressive therapy for disease control is essential and it must start with certainty based on a specific marker of disease conditions covered by the anti-CCP. These have a specificity and sensitivity greater than the RF in addition to better predict prognosis and severity.

In the fixed objective of the study to quantify the levels of RF and anti-CCP in serum and synovial fluid in patients with rheumatoid arthritis of early onset and correlate the level of anti-CCP in synovial fluid level of activity, radiographic damage and markers of systemic inflammation. It is the determination of anti-CCP in serum and synovial fluid, in addition to rheumatoid factor to determine its correlation with the degree of activity in early RA, which are determined by the degree of clinical disease by HAQ-DI, CRP, ESR and are looking for association with the number of affected joints, occupation, education level, time of diagnosis, type of joint damage. The results found in patients with anti-CCP in synovial fluid has shown that increased expression of inflammatory serologic markers (CRP and RF) and complete when it is bound to plasma levels of anti-CCP.

100% of our population presented at least two previous medical value, as they were prior to drug treatment, which adds variable adherence to treatment, which if present relationship with the scale of disability index (HAQ - DI) and the titres of anti-CCP in synovial fluid. The HAQ-DI is one of the most important determinants of activity, which only showed correlation with adherence to treatment and the latter with the anti-CCP levels in synovial fluid. Perhaps this shows the many occasions that it was not statistically significant.

We found one patient with negative RF, which was positive for anti-CCP in serum and synovial fluid and thus has been proposed in the literature to eliminate the term seronegative RA, as in the seronegative patients had a 20 to 57% positive anti-CCP.

Demonstrated in this study as evidence of whether anti-CCP in serum or synovial fluid are correlated with markers of activity in RA. The RF has no association with markers of disease activity, although this study is the most commonly performed serological test in suspected RA cases, in addition to inflammatory parameters.

No correlation was found between levels of anti-CCP and the number of affected joints, occupation, time of evolution, type of joint damage and HAQ-DI, perhaps because the sample size.

INTRODUCCION

La artritis reumatoide es una enfermedad severa, progresiva e inflamatoria sistémica, autoinmune de etiología desconocida, la morbi mortalidad de la enfermedad es debida a la presencia de inflamación sistémica y local crónica, que lleva a la destrucción del cartílago, articulación, tejido blando, así como afección vascular y visceral (1,2).

El pronóstico de esta enfermedad es pobre, no tiene cura, el 80% de los pacientes en 20 años tiene incapacidad funcional, personal y social, además la esperanza de vida se disminuye de 3 a 18 años (3).

El diagnóstico se realiza según criterios de clasificación del CAR, establecidos en 1987 el cual determina la presencia de 4 de los 7 criterios establecidos, estos reconocen a pacientes con una enfermedad avanzada y no en las fases iniciales, ya que se basan en manifestaciones clínicas que pueden tardar tiempo en aparecer o modificarse con el inicio de tratamiento. Las lesiones típicas como los nódulos reumatoides o el daño radiológico, están presentes cuando el paciente ya tiene algún grado de daño estructural en la articulación el cual es irreversible (2,5,6).

Los anti-CCP son altamente específicos de la AR y se producen en forma local en el sitio de inflamación, aunque se ha descrito en la literatura la presencia de citrulinación de proteínas en la sinovial de pacientes con AR, no es claro si es específico y el grado de inflamación que se encuentra en la sinovial de los pacientes con anti-CCP positivos a nivel plasmático, los niveles de anti-CCP presentan a nivel sinovial un incremento 1.4 veces mayor que a nivel plasmático¹, estos anticuerpos son particularmente útiles en el diagnóstico por su alta especificidad, en el inicio de la enfermedad y tiene la habilidad de identificar pacientes que tendrán una enfermedad severa y daño irreversible, incluso su presencia se ha documentado previo a la aparición de datos clínicos, por lo que predice la enfermedad antes del diagnóstico (1,2,6,9). Dentro de los factores de riesgo para mortalidad en los pacientes con AR se encuentra la severidad de la enfermedad (grado de inflamación, erosiva y clase funcional), manifestaciones extra articulares y comorbilidades asociadas. Debido a que en la actualidad las estrategias terapéuticas están dirigidas a una terapia más agresiva al inicio de la enfermedad, se necesitan marcadores más específicos de la misma.

El líquido sinovial y el análisis sistémico pueden proveer información importante en los mecanismos patogénicos asociados con la etiología, estado o severidad y pronóstico de la AR, en etapas prerrosivas de la enfermedad.

La medición del grado de severidad de la enfermedad en sus etapas iniciales (AR temprana menor a 2 años) es en la actualidad uno de los determinantes más importantes, el cual en este caso se realiza por medio de la medición del nivel funcional (HAQ-DI), daño radiológico, marcadores inflamatorios sistémicos (VSG y PCR), comparados por el nivel de anti-CCP en suero y líquido sinovial de estos pacientes, al cual si se le agrega la titulación del FR tendrá mayor sensibilidad.

Una variable determinante puede ser el inicio del tratamiento en pacientes con AR temprana y el apego a este. En nuestra población en promedio se tiene tres valoraciones previas a la determinación del estudio, por lo que se agrega una variable más el apego al tratamiento, la cual modifica la presentación clínica de la enfermedad inicial (2,5,6). Los medicamentos modificadores de la enfermedad aún no estudiados en meta análisis son los que deben de modificar la presentación de severidad de los pacientes, en un tiempo aun no determinado, dependientes del tipo y número de medicamento agregado.

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una enfermedad severa, progresiva e inflamatoria sistémica, autoinmune de etiología desconocida, la morbi mortalidad de la enfermedad es debida a la presencia de inflamación sistémica y local crónica, que lleva a la destrucción del cartílago, articulación, tejido blando, así como afección vascular y visceral (1,2).

El pronóstico de esta enfermedad es pobre, no tiene cura, el 80% de los pacientes en 20 años tiene incapacidad funcional, personal y social, además la esperanza de vida se disminuye de 3 a 18 años (3).

La edad de presentación más común de la enfermedad es entre los 30 y 50 años es la artritis inflamatoria más común y se estima que en Estados Unidos afecta 25 hombres y 54 mujeres por 100,000 habitantes, con 250,000 hospitalizaciones y 9 millones de consultas anuales.

La etiología de esta enfermedad no está bien comprendida, pero tiene una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Existen interacciones complejas entre múltiples tipos celulares inmunes, citocinas, proteinasas y factores de crecimiento los cuales son el mediador para la destrucción articular y sus complicaciones sistémicas. (2,4)

La patogénesis de la enfermedad inicia a nivel sistémico y en la membrana sinovial la cual se caracteriza por una hiperplasia, incremento de la vascularidad y un infiltrado de células principalmente T-CD4, que son los principales orquestadores de la respuesta inmune mediada por células, en estudio genéticos se relaciona a esta enfermedad con los complejos de antígenos clase II HLA-DRB1*0404 y DRB1*0401. La función principal de los complejos clase II HLA es presentar péptidos antigénicos a las células T-CD4, por lo cual se tiene la sospecha de que la causa de la AR es debida a un antígeno aun no descubierto por completo, pero se han identificado proteínas citrulinadas, glicoproteínas de cartílago humano 39 y proteínas de unión de cadena pesada.

Las células T CD4+, activadas por un antígeno estimulan a los monocitos, macrófagos y fibroblastos de la sinovial para la producción de citocinas interleucina-1(IL), IL-6 y factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) y la secreción de metaloproteasa por medio de señales de la superficie celular de CD69 y CD11, además de la liberación de mediadores solubles como el interferón- γ e IL-17. Estos son los que ocasionan la inflamación local y sistémica. Además las células T estimulan en la superficie a las células B, a través de la unión de la integrina $\alpha 1\beta 2$, CD154 (ligando CD40) y CD28, para la producción de inmunoglobulinas, las cuales incluyen al factor reumatoide.

El desarrollo específico de las AR se desconoce, pero involucra la activación del complemento por medio de inmunocomplejos. La activación de las células TCD4+ expresan ligandos de osteoprotegerina que estimula la osteoclastogénesis, lo cual ocasiona daño local.

La activación de macrófagos, linfocitos, fibroblastos y sus productos también pueden estimular la angiogénesis, lo cual explica el aumento de la vascularidad en el sinovio de los pacientes con AR.

La IL-1 y el FNT- α , tiene el papel principal en el desarrollo de la patogénesis de la AR y estos se pueden encontrar en concentraciones altas en suero y líquido sinovial de los pacientes con AR. Además estas dos citocinas son estimulantes potentes de las células del mesénquima, como los fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos, que liberan metaloproteinasas de la matriz destructoras de tejido. Además de inhibir la producción de inhibidores de las metaloproteasa como los son los fibroblastos sinoviales (3).

El diagnóstico es principalmente clínico, su presentación típica es poliarticular, con dolor, rigidez y flogosis de múltiples articulaciones en forma bilateral y simétrica (4).

El inicio de la enfermedad por lo general es insidioso con síntomas articulares presentes por semanas o meses, comúnmente acompañados por debilidad, anorexia o fatiga, las articulaciones comúnmente afectadas son las muñecas, interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y metatarsofalangicas, sin involucro de las interfalángicas distales y las articulaciones de la columna vertebral. En forma ocasional los pacientes se pueden presentar con afección de una sola articulación, fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía e involucro de múltiples órganos en especial el corazón y el pulmón (3).

El diagnóstico de la AR se basan en los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología (CAR), sin embargo permanece impreciso, especialmente en el inicio de la enfermedad o AR de inicio temprano (1,2,4)

El diagnóstico se realiza según criterios de clasificación del CAR, establecidos en 1987 el cual determina la presencia de 4 de los 7 criterios establecidos, estos reconocen a pacientes con una enfermedad avanzada y no las fases iniciales, ya que se basan en manifestaciones clínicas que pueden tardar tiempo en aparecer o modificarse por los tratamientos y en lesiones típicas, pero generalmente tardías, como los nódulos reumatoides o el daño radiológico, es decir están presentes cuando el paciente ya tiene algún grado de daño estructural en la articulación el cual es irreversible (2,5,6).

CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (5,6)

- | | |
|--|--|
| 1. Rigidez matutina | Con duración superior a 1 hora |
| 2. Artritis de tres o más articulaciones | Este signo habrá de ser observado por un médico como aumento de las partes blandas o derrame articular en las siguientes localizaciones: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñeca, codo, rodilla, tobillo o metatarsofalángica. |
| 3. Artritis de las articulaciones de las manos | Debe afectarse al menos una de las siguientes: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñeca. |
| 4. Artritis simétrica | Artritis simultánea de dos articulaciones simétricas, aunque la afección de las interfalángicas proximales, metacarpofalángicas o metatarsofalángicas puede ser bilateral y asimétrica |
| 5. Nódulos reumatoides | Observados por un médico en áreas pararticulares, superficies extensoras o prominencias óseas |
| 6. Factor reumatoide | Debe determinarse por un método sérico cuya tasa de positividad entre los sujetos sanos (controles) sea inferior al 5% |
| 7. Cambios radiográficos | Cambios típicos de la enfermedad en la radiografía posteroanterior de la mano y muñeca, como osteoporosis local y erosiones |

En las enfermedades autoinmunes, los autoanticuerpos sirven como criterio diagnóstico, como indicador de la actividad de la enfermedad y pueden tener un papel relevante en la patogenia de la enfermedad, aunque en muchos casos todavía no se ha demostrado (6).

El factor reumatoide (FR) es un anticuerpo dirigido contra el fragmento Fc de la inmunoglobulina (Ig) G, es el autoanticuerpo más característico de la AR y aparece en la mayoría de los pacientes, por lo que fue incluido dentro de los criterios de clasificación de la enfermedad por el CAR. La formación del FR es un proceso frecuente en muchas reacciones inmunológicas que se caracterizan por la formación de inmunocomplejos y nunca se ha podido demostrar que su presencia cause artritis en modelos experimentales, por lo que es difícil unir su presencia con el desarrollo de una artritis crónica, además de que carece de especificidad debido a la presencia de este en otras enfermedades reumatológicas y que

puede estar presente en personas sanas, lo cual indica que no es muy específico de la enfermedad y su presencia es insuficiente para justificar el desarrollo de la enfermedad, además de estar presente en otras enfermedades como Sjogren y hepatitis viral crónica (2,6).

Existen otros autoanticuerpos asociados a la AR como el RA-33, los anticarpasmatina, los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), anticuerpos antinucleares (ANA), anticógeno II y antiglicosa-6-fosfato isomerasa (GPI), pero son menos útiles que el FR, bien porque pueden aparecer en otras enfermedades y son poco específicos, son poco frecuentes en la AR o porque se encuentran a títulos muy bajos, lo que hace poco probable que tengan una repercusión clínica o patológica (6).

En la AR inicial los parámetros clínicos por lo general no están manifiestos, por lo que en el 2007 la Liga Europea en contra el Reumatismo publica los criterios de la artritis de inicio temprano, los cuales incluyen al FR y los anti-CCP. Además de múltiples estudios los cuales demuestran que al remplazar los criterios de nódulos reumatoides y erosión por anti-CCP en los criterios actuales del CAR se aumenta la sensibilidad en pacientes con seis meses de inicio en los síntomas (9).

El descubrimiento de los anticuerpos anticitrulina se realizó en 1964 por Nienhuis y colaboradores, quienes encontraron la presencia de anticuerpos dirigidos contra gránulos perinucleares de queratohialina por lo que los llamaron anticuerpos contra el factor perinuclear (AFP), esta técnica se llevó a cabo mediante inmunofluorescencia indirecta, empleando células de la mucosa bucal, y se encontró en 48% de pacientes con AR y solo 1% en pacientes sanos (7), pero su importancia y especificidad no fue evaluada hasta 1979 por Young y colaboradores al reportar que el suero de los pacientes con AR contenía anticuerpos que reaccionaban contra la capa de queratina del epitelio por lo que se les llamo anticuerpos antiqueratina solo presentes en pacientes con AR. (8).

Son anticuerpos antiproteínas modificadas postranslacionalmente, ambos anticuerpos reconocen el mismo antígeno, la filagrina, la reactividad de estos anticuerpos es dependiente de la presencia de residuos de citrulina, el cual se descubrió en año 2000, por Schellekens y col. en un test de ELISA, ellos utilizaron péptidos cíclicos citrulinados (CCP) derivados y filagrina como antígeno por lo que se les llamo anti-CCP (1,2,6,9). La citrulina está presente en la filagrina madura pero no en la profilagrina. Aunque la especificidad individual de cada anticuerpo es ligeramente diferente, la citrulina es el elemento imprescindible que forma parte del epítipo antigénico debido a que su ausencia elimina la reactividad (6,9).

El paso siguiente fue el uso de proteínas citrulinadas (filagrina, fibrinógeno o la proteína básica de la mielina), para identificar anticuerpos anticitrulina (anti-CCP) específicos de la AR, pero tenían la limitación de que eran difícil de aislar en grandes cantidades y con una pureza suficiente, y de que los preparados eran difíciles de homogeneizar. Finalmente, para evitar los problemas técnicos, se acabaron usando como antígenos péptidos sintéticos citrulinados, cuya producción y purificación es barata y técnicamente sencilla, y se pueden identificar mediante un enzimoimmunoanálisis, utilizada por Schellekens y col (1,2,6,9).

En la primera generación del análisis se usó un péptido citrulinado derivado de la filagrina, consiguiendo una sensibilidad del 68% y una especificidad del 98%, que aunque mejor que los métodos anteriores para la detección de anticuerpos

anti-CCP, tenía una sensibilidad inferior a la del FR. Como la filagrina no se localiza en la sinovial, se analizaron otros péptidos sintéticos ricos en citrulina para buscar epítipes más útiles con el descubrimiento del análisis de la segunda generación (CCP2), que tiene una sensibilidad superior al 80% con una especificidad similar a la de la generación anterior (6).

La citrulina es una modificación postranslacional de la arginina catalizada por la enzima peptidoarginil deaminasa (PAD), que produce un pequeño cambio de la masa molecular y la pérdida de una carga positiva en las proteínas modificadas. En los mamíferos se han descrito 5 isoformas de la enzima: PAD1-4 y PAD6, cada una con una distribución tisular característica. Habitualmente, las PAD se encuentran en el citosol, pero son inactivas debido a que existen concentraciones muy bajas de Ca^{2+} . Durante la apoptosis, hay un flujo de Ca^{2+} al interior de la célula que activa las PAD en un proceso fisiológico que citruliniza proteínas intracelulares y facilita su degradación. Esta reacción probablemente no provoca una reacción inmunológica al no quedar expuestos los neoantígenos al sistema inmunológico.

En los procesos inflamatorios, cuando las células mueren por necrosis, se rompe la membrana celular y se liberan las PAD al espacio extracelular, donde existen concentraciones de Ca^{2+} elevadas que activan las PAD y son entonces capaces de citrulinizar proteínas.

En la sinovial inflamada existen macrófagos que expresan PAD2 y granulocitos con PAD4, que citrulinizan proteínas extracelulares como el fibrinógeno o intracelulares como la vimentina. Sin embargo, la citrulinización de proteínas es un proceso fisiológico asociado a la inflamación, tanto en modelos animales, como en humanos y no es específico de la AR ni está limitada a la sinovial.

La producción de neoepítomos citrulinados en el espacio extracelular hace que sean accesibles al sistema inmune y dentro del microambiente inflamatorio en el que se han producido, se puede iniciar una respuesta inmunológica. Sin embargo, a pesar de que los procesos inflamatorios son muy frecuentes en la vida diaria, sólo una pequeña proporción de la población desarrolla anticuerpos anti-CCP, que son muy específicos de la AR y se relacionan con la patogenia de la enfermedad.

Los anti-CCP son altamente específicas de artritis reumatoide y se producen en forma local en el sitio de inflamación, aunque se ha descrito en la literatura la presencia de citrulinación de proteínas en la sinovial de pacientes con AR, no es claro si es específico y el grado de inflamación que se encuentra en la sinovial de los pacientes con anti-CCP positivos a nivel plasmático, los niveles de anti-CCP presentan a nivel sinovial un incremento 1.4 veces mayor que a nivel plasmático¹, estos anticuerpos son particularmente útiles en el diagnóstico por su alta especificidad, en el inicio de la enfermedad y tiene la habilidad de identificar pacientes que tendrán una enfermedad severa y daño irreversible, incluso su presencia se ha documentado previo a la aparición de datos clínicos, por lo que predice la enfermedad antes del diagnóstico(1,2,6,9).

Existen estudios contradictorios, los cuales demuestran que la expresión de anti-CCP a nivel sinovial tiene un incremento 1.4 veces mayor que a nivel plasmático, además son particularmente útiles en el diagnóstico por su alta especificidad, en el inicio de la enfermedad aun antes de que se cumplan los criterios del CAR y tiene la habilidad de identificar pacientes que tendrán una enfermedad severa y daño irreversible (1,2,6,9,10).

Según el estudio publicado en la revista brasileña médica y de investigación biológica en el 2008, no se asocia a los anti-CCP, con el grado de destrucción articular, en pacientes con diagnóstico ya establecido de AR, lo cual contradice múltiples estudios y artículos de revisión, en este estudio se evaluaron 72 pacientes con diagnóstico de AR y se evaluaron desde 1994 al 2002, por medio de la clase funcional, número de articulaciones, cuestionario de acercamiento a la salud health assessment questionnaire score (HAQ-DI), y radiografías de manos (con Delta Sharp),. Los anticuerpos utilizados fueron FR, anti-CCP y factor antiperinuclear, sus conclusiones fueron que los epítomos de anti-CCP son específicos como marcadores tempranos de AR pero no se asociaron con el grado de destrucción articular en pacientes que ya tiene el diagnóstico de AR, pero lo que se evaluó fue el nivel de anti-CCP y la evolución erosiva de la enfermedad porque estos se mantuvieron estables (10).

Por lo que se intenta demostrar que existe mayor daño articular (grado de actividad y daño radiológico) además de aumento de marcadores inflamatorios (VSG y PCR en suero) en los pacientes de AR temprana (menos de 2 años) por la presentación de anti-CCP positivos de segunda generación, los cuales son más específicos 80 y sensibles 90%, que el factor reumatoide y además que este daño será mayor si existe la presencia de FR agregado (1,2,3,4,5,6,9,10).

En el artículo de la asociación de anti-CCP, anticuerpos anti citrulina, factor reumatoide IgM e IgA con parámetros de enfermedad serológica, se evaluó la relación de sensibilidad y especificidad entre tres técnicas diferentes de toma de anti-CCP, dando como resultado que no existe diferencia significativa entre las tres pruebas de anti-CCP, además de ser comparativamente sensibles pero significativamente más específicas que el FR IgM (86 vs 82%) y significativamente más sensible pero comparativamente específica contra el FR IgA (63 vs 94.4%) para la detección de pacientes con AR y no se encontraron correlaciones entre los títulos de anti-CCP, anti-citrulina o FR IgM o IgA, con la velocidad de sedimentación globular o niveles de leucocitos utilizados como parámetros de actividad de la enfermedad (20).

JUSTIFICACION

El diagnostico se realiza según criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, establecidos en 1987 el cual determina la presencia de 4 de los 7 criterios establecidos, estos reconocen a pacientes con una enfermedad avanzada y no las fases iniciales, ya que se basan en manifestaciones clínicas que pueden tardar tiempo en aparecer o modificarse por los tratamientos y en lesiones típicas, pero generalmente tardías, como los nódulos reumatoides o el daño radiológico, es decir están presentes cuando el paciente ya tiene algún grado de daño estructural en la articulación el cual es irreversible (2,5,6).

La edad de presentación más común de la enfermedad es entre los 30 y 50 años es la artritis inflamatoria más común y se estima que en Estados Unidos afecta 25 hombres y 54 mujeres por 100,000 habitantes, con 250,000 hospitalizaciones y 9 millones de consultas anuales (2,4).

El grado de abandono o incapacidad laboral en EUA es de 35% en 10 años, previamente en 1987 se había reportado el 50%, una posible causa es la utilización de medicamentos modificadores de la enfermedad. (11,12)

El pronóstico de esta enfermedad es pobre, no tiene cura, el 80% de los pacientes en 20 años tiene incapacidad funcional, personal y social, además la esperanza de vida se disminuye de 3 a 18 años (3).

Existen dos estudios clínicos los cuales muestran que los pacientes con tratamiento más agresivo contra la AR de inicio temprano tienen mejoría en cuanto a la discapacidad laboral en comparación de los pacientes con AR tardía que inician tratamiento agresivo, lo cual demuestra que el tratamiento oportuno con modificadores de la enfermedad tendrá menor incapacidad laboral (11,12,13).

La ONU estima que en 2010 las afecciones musculares representarán el 25% del gasto en salud de los países en vías de desarrollo.

En México no se cuenta con políticas públicas para la detección y tratamiento oportuno de las enfermedades reumáticas en general, y de la Artritis Reumatoide en lo particular, a pesar de su impacto en la población.

La no inclusión de este padecimiento en el Programa Nacional de Salud 2001-2006 y la inexistencia de estadísticas sobre su incidencia y prevalencia, en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1993, ni en las últimas Encuestas Nacionales de Salud (Ensanud), de 2000 y 2003, ha imposibilitado tener el dato preciso estadístico de la enfermedad y varía de 10 millones reportados por la presidencia de la república en el Agenda Progreso y Promesas 2006, Implementado y Alcanzando Metas para el Tratamiento de Enfermedades Reumáticas, hasta el reporte del Senado de la República del 2007, que refiere 1 millón de Mexicanos afectados, pero coinciden en que es la principal causa de incapacidad otorgada por el IMSS (14).

Su curso, generalmente progresivo, provoca lesiones estructurales en las articulaciones que se asocian a grados variables de incapacidad funcional. Los afectados tienen un índice de mortalidad que duplica el de la población sana, lo que supone un acortamiento de la esperanza de vida entre 5 y 10 años. Además, en las formas más activas y agresivas de AR, la mortalidad alcanza valores similares a la de los pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio IV o enfermedad coronaria de tres vasos (16). La mayoría de los estudios acerca de la mortalidad de los pacientes con AR, muestran que estos pacientes tiene una mortalidad mas alta que la población general, en estudios de cohorte en el norte de Europa, se demostró la disminución de la mortalidad en pacientes con AR de inicio temprano, la explicación es la administración temprana de tratamiento. En la última década se ha demostrado que el daño estructural y

la alteración funcional se pueden reducir con un tratamiento rápido y suficiente, instaurado lo antes posible, lo que implica que es necesario disponer de métodos para realizar el diagnóstico precoz, lo que en muchas ocasiones no es fácil (6).

La severidad de presentación inicial de la enfermedad es un determinante de la mortalidad. La disminución de la mortalidad y mejoría en la morbilidad de los pacientes con medicamentos modificadores de la enfermedad, utilizados en las últimas dos décadas aun no ha sido estudiada. Se ha reportado además muertes relacionadas con el tratamiento a base de AINES y esteroides, pero con la utilización de modificadores de enfermedad es baja. Dentro de los factores de riesgo para mortalidad en los pacientes con AR se encuentra la severidad de la enfermedad (grado de inflamación, erosiva y clase funcional), manifestaciones extra articulares y comorbilidades asociadas.

Además la AR tiene un incremento modesto pero definitivo de aumento de la mortalidad en los primeros siete años y está asociado a marcadores de severidad y funcionalidad en el primer año, por lo que se deben de identificar y dar un tratamiento más agresivo y seguimiento más estrictos, además de identificar otras comorbilidades especialmente fibrosis pulmonar y cardiopatía isquémica (16).

La ventana de oportunidad es la identificación temprana de pacientes con enfermedad mas agresiva y la instauración de un tratamiento más agresivo para tener un potencial de mejorar la calidad y cantidad de vida, por lo que el diagnostico temprano e intervención son más importantes que nunca (18).

Debido a que en la actualidad las estrategias terapéuticas están dirigidas a una terapia mas agresiva al inicio de la enfermedad, se necesitan marcadores más específicos de la misma, recientemente se atrajo la atención de los anti-PCC como marcadores útiles de diagnostico en la enfermedad por tener una mayor especificidad, además se ha demostrado que son un buen marcador pronostico de la mismas. Se ha ponderado además su uso como predictor de la aparición de la enfermedad. Estos guardan la promesa de un diagnostico más preciso y temprano de la enfermedad y mejor información pronostica (1, 2, 5, 6, 16,8).

En años recientes además se encontró que se puede dividir a la AR en dos rubros AR con anti-CCP positivo y AR con anti-CCP negativo, la cual se encuentra más relacionada a tabaco y tiene un grado de destrucción local más elevada debido a un mayor número de linfocitos infiltrativos, además de estar ligada al HLA-DRB1 que contiene el alelo llamado epitope compartido y la enfermedad anti-CCP negativa esta asociada con HLA-DR3 (9).

En el artículo de revisión sobre la patogénesis y prevención del daño articular en artritis reumatoide, que habla sobre los avances en la biopsia sinovial y el análisis del tejido, refiere que los avances en el desarrollo de las técnicas de biopsia sinovial han resultado en un mejor acceso al tejido sinovial humano, lo cual provee una nueva oportunidad para el estudio e investigación de la artritis. El tejido sinovial ahora se puede seleccionar de muchos sitios en articulaciones grandes y pequeñas, incluso en las fases iniciales de la enfermedad. Lo cual aumenta las posibilidades de estudio de etiología, pronóstico y respuesta a tratamiento.

Previamente, en los estudios de la patogénesis de la destrucción del cartílago o el hueso en la AR, utilizaban muestras sinoviales elegidos por medio de cirugía articular, cuando la enfermedad ya tenía un estadio avanzado.

En este artículo se hace además la revisión de los estudios realizados en pacientes con artritis de inicio temprano menor de dos años del inicio de los síntomas en humanos y los efectos de tratamientos convencionales y avanzados biológicos para interpretar los efectos desde la perspectiva fisiopatológica.

Los patrones característicos yuxtaarticulares y la erosión ósea distinguen a la AR de otras enfermedades articulares crónicas. En la unión cartílago-pannus, se encuentran múltiples poblaciones celulares que pueden ser estudiadas pero los principales son los fibroblastos similares a los sinoviocitos y macrófagos, como los encargados de la destrucción del cartílago.

La biopsia de sinovial y el análisis sistémico pueden proveer información importante en los mecanismos patogénicos asociados con la etiología, estado o severidad y pronóstico de la AR, en etapas preerosivas de la enfermedad. Existe evidencia que algunos mecanismos de la enfermedad los cuales incluyen la migración celular, transformación, producción de citocinas y proteasas puede estar aumentado en la unión articulación-pannus comparado con otros sitios, lo cual justifica la toma de estudios para la medición de niveles de anti-CCP y otras células inflamatorias en este estudio (19).

En el artículo anti-CCP criterio de revisión para la clasificación de AR, se describe nuevamente que en la clasificación de la AR es muy importante las nuevas estrategias para detener la etapas iniciales de la enfermedad, por lo que se estudia la incorporación de anti-CCP para la clasificación de la AR como nuevo criterio. Como conclusión se aumento la sensibilidad de los criterios de AR y fue aun mejor en pacientes con AR menor de seis meses (21).

HIPOTESIS:

Si anti-PCC séricos tienen mayor especificidad y sensibilidad para diagnóstico y predicción de los pacientes que tendrán una enfermedad más severa y daño irreversible, entonces los pacientes con anticuerpos citrulinados positivos en líquido sinovial tendrán mayor grado de actividad, daño radiográfico y mayor expresión de marcadores inflamatorios sistémicos.

OBJETIVOS:

- 1.- Fueron cuantificados los niveles de factor reumatoide y anticuerpos citrulinados en suero y líquido sinovial en pacientes con Artritis reumatoide de inicio temprano.
- 2.- Se correlacionaron el nivel de anticuerpos citrulinados del líquido sinovial con el grado de actividad, daño radiográfico y marcadores de inflamación sistémicos.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Observacional, transversal, prospectivo y abierto.

Ubicación temporal y espacial

Los pacientes fueron captados en la consulta externa de la División de Medicina Interna y Reumatología, que cumplieron los criterios de la ACR para AR, inicio temprano, que tengan anti-CCP o FR positivos en suero.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión:

Diagnóstico por la ACR de Artritis Reumatoide
Artritis reumatoide de reciente diagnóstico (<2 años)
Edad entre 18 y 60 años.
Expediente clínico completo
Que cuenten con hoja de consentimiento informado firmado.
Que tengan estudios previos de factor reumatoide.

Criterios de exclusión:

Pacientes embarazadas
Pacientes que cuenten con hoja de consentimiento informado pero deseen no continuar con el estudio.
Pacientes con datos de infección local en rodillas
Pacientes con datos de quemaduras en rodillas
Pacientes con alguna otra artropatía generalizada y/o local (LES, Osteoartritis etc.)

Criterios de eliminación:

Pacientes embarazadas, durante el proceso de selección y realización del estudio
Pacientes con antecedentes de anafilaxia a anestésico local (xilocaína)
Pacientes que cuenten con hoja de consentimiento informado pero deseen no continuar con el estudio.
Pacientes con lesiones de piel en rodillas (al momento de toma de muestra de líquido sinovial)
Pacientes con infecciones de otro tipo sistémicas al momento del estudio
Pacientes cuya muestra no fue bien procesada

VARIABLES

Independientes.		Dependientes.	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Cuantitativa continua	Medición de anti-CCP	Cuantitativa continua
Sexo	Dicotómica (masculino, femenino)	Medición de FR	Cuantitativa continua
Tiempo de evolución de AR	Cuantitativa continua	Medición de VSG	Cuantitativa continua
Tabaquismo	Dicotómica (presente o ausente)	Medición de PCR	Cuantitativa continua
Escolaridad	Cuantitativa continua	Tipo de daño articular	Cuantitativa continua
Ocupación	Dicotómica (Ama de casa, etc.)	Manifestaciones articulares	Nominal (artralgias, flogosis, engrosamiento, deformidad o erosión)
Estado civil	Dicotómica (presente o ausente)	Numero de articulaciones afectadas	Cuantitativa continua
Drogadicción	Dicotómica (presente o ausente)	Escala de salud (Health Assessment Questionnaire score)	Cuantitativa continua
Alcoholismo	Dicotómica (presente o ausente)	Escala radiográfica Delta Sharp	Cuantitativa continua (numero de erosiones)
Tratamiento previo	Categórica		
Apego a tratamiento	Categórica		

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calcula una muestra de 25 pacientes.

METODOS DE LABORATORIO

Detección de anti-CCP por ELISA: Para la detección de anti-CCP por ELISA se utilizó un Kit comercial (Euroimmun, Medizinische Labordiagnostika AG con el número EA 1505-1208 G) esta prueba determina la presencia de anticuerpos tipo IgG contra PCC en ensayo invitro que consta de tres pasos.

Se toma en forma inicial 6 ml de sangre total, la cual se centrifuga y se obtiene suero el cual se congela, la muestra de líquido sinovial es de 3 ml, la cual se centrifuga y se congela, posteriormente al tener la muestra de población completa, se descongela a temperatura ambiente por 2 horas y se inicia el proceso de incubación, el sobrante se guarda en congelación de forma indeterminada, en caso de posterior necesidad de correlación.

Primer paso (Incubación simple): El suero y líquido sinovial de los pacientes se diluirán 1:100 con solución buffer (contiene colorante rojo, a una concentración 5x). 100µl de esta solución se incuban por 60 minutos a temperatura ambiente (18 a 25°C) en los pozos de placa con PCC. Posteriormente se realizan tres enjuagues con solución buffer para lavar (concentración 16X)

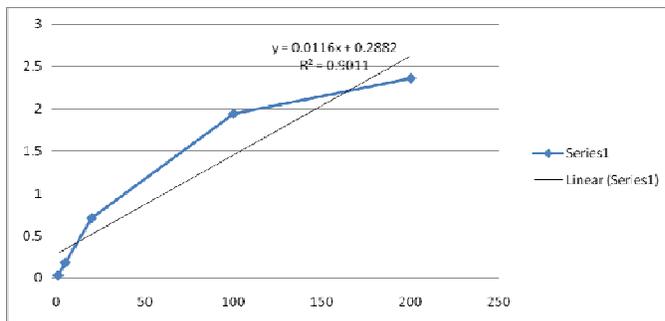
Segundo paso (Incubación conjugada): Se agrega a los pozos de la placa 100 µl de enzima conjugada (fosfatasa alcalina unida a IgG antihumana (monoclonal, de ratón, con colorante azul) y se incuba por 30 minutos a temperatura ambiente (18 a 25°C), después de ello se realizan tres lavados con la solución buffer ya descrita.

Tercer paso (Reacción final): Después del lavado se agregan 100µl de solución sustrato (p-nitrofenil fosfato) en cada pozo de la placa y se incuba por 30 minutos a temperatura ambiente (18 a 25°C), para concluir la reacción se añaden 100µl de solución final (1 M NaOH)

Medición:

La medición fotométrica de la intensidad del color se hace a una longitud de onda de 450 nm. Y 620 nm. Se realiza el cálculo cuantitativo de los resultados cuyo valor de corte es de 5 unidades relativas/ml (UR/ml), por lo que se toma como positivo si el paciente tiene más de 5 UR/ml. Además de medición de razón la cual en forma cualitativa es positiva mayor de 1.

Se ajusta la curva según las mediciones estandarizadas empleadas en el procedimiento por los controles determinados para unidades relativas dependientes de las densidades ópticas obtenidas.



Curva	
UR/ml	DO
1	0.038
5	0.188
20	0.711
100	1.941
200	2.36

El FR se cuantifica por medio de Nefelometría cinética.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizara la estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Por tener dos o más muestras, se utilizaron estadística inferencial. Para los parámetros principales se empleara, escala nominal la prueba de Chi cuadrada, prueba de asociación con medidas de correlación y R cuadrada.

RESULTADOS:

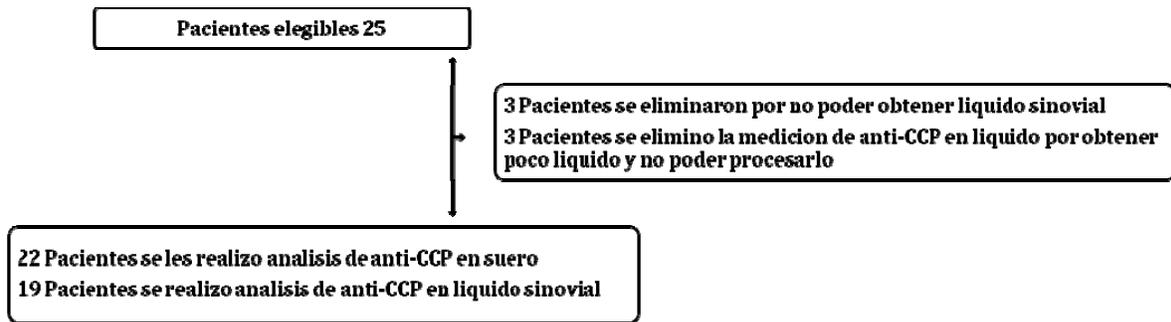
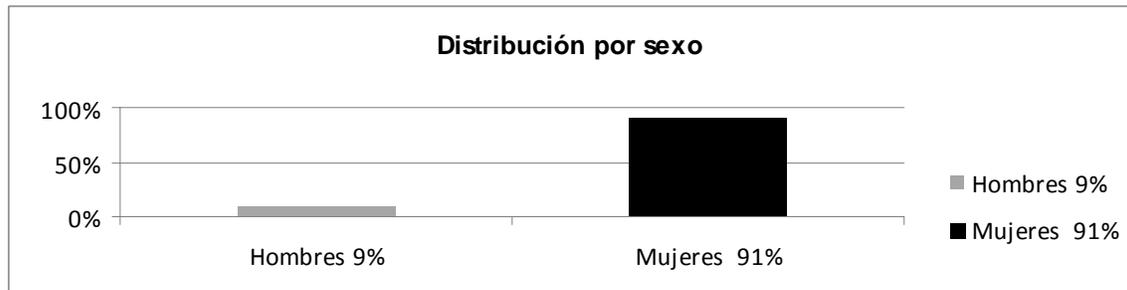
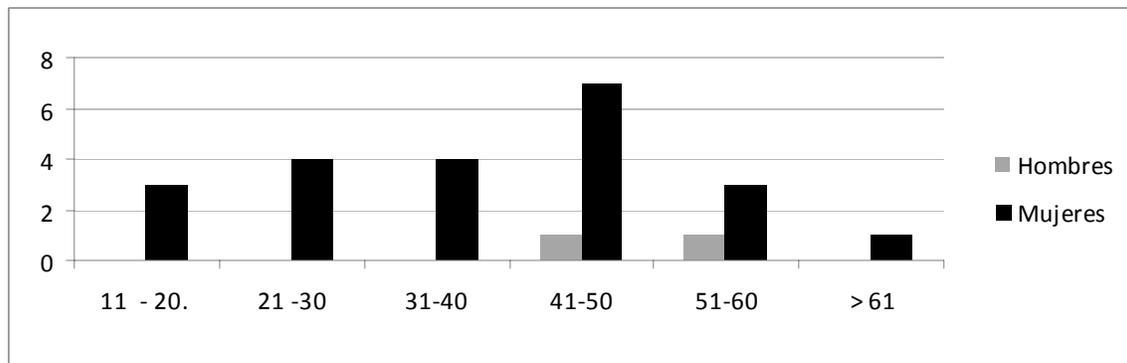


Figura 1. Población en estudio.



Grafica 1. Distribución por sexo. En la distribución por sexo 20 (91%) fueron mujeres y solo 2 (9%) fueron hombres.



Grafica 2. Distribución de edad por sexo, el rango de edad fue de 18 a 73 años con un promedio de edad de 39.13, la mayoría de los pacientes estudiados se encontró en la quinta década de la vida.

Parámetros	Población total N= 22 / promedios (rango)
Sexo femenino	20
Sexo masculino	2
Edad	39.13 (18 a 73)
Tiempo de diagnostico (meses)	15.45 (2-24)
FR UI/ML (0-20)	579.08 (10-1912)
VSG mm/H (0.01-20)	38.05 (5-141)
PCR MG/DL (0-0.75)	4.33 (0- 17.7)
Articulaciones afectadas	16.5 (12-24)
HAQ-DI	
Normal	1/22
Leve	12/22
Moderado	8/22
Severo	1/22
Apego a tratamiento	
Con apego	7/22
Irregular	5/22
Sin apego	10/22
Tipo de daño	
Artralgias	22
Flogosis	17
Engrosamiento	10
Deformidad	3
Ocupación	
Hogar	14/22
Estudiante	2/22
Albañil	2/22
Estilista	1/22
Comerciante	2/22
Desempleada	1/22

Tabla 1. Características demográficas. En cuanto al FR, VSG, PCR se coloca entre paréntesis los valores normales, las articulaciones afectadas son en número, en el caso de tipo de daño existen pacientes que tienen combinaciones de los parámetros. El rango del tiempo de diagnostico fue de 2 a 24 meses, con un promedio de 15.45, el 41% de la población tenía 12 meses o menos de diagnostico. El valor promedio del FR fue de 579.08, con rangos de 10 a 1912 UI/ML, tomado en cuenta por nuestro laboratorio como valor máximo. El valor promedio de VSG fue de 38.05 con rangos de 5 a 141mm/h. El valor promedio de PCR fue de 4.33, con rangos de 0 a 17.7, en promedio el número de articulaciones afectadas fue de 16.54, con rangos de 12 a 24. En cuanto al grado de incapacidad calculado por medio de HAQ-DI se encontró en esta población al 54% con incapacidad leve. En la valoración de apego a tratamiento, el 45% de la población no tiene apego al tratamiento médico establecido. En la valoración del tipo de daño articular el 100% de los pacientes tuvo flogosis, acompañada de otra manifestación. La ocupación más frecuente fue el hogar con el 63%.

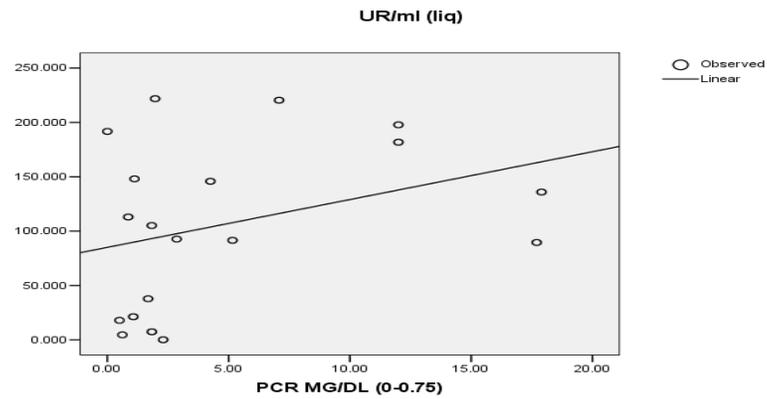
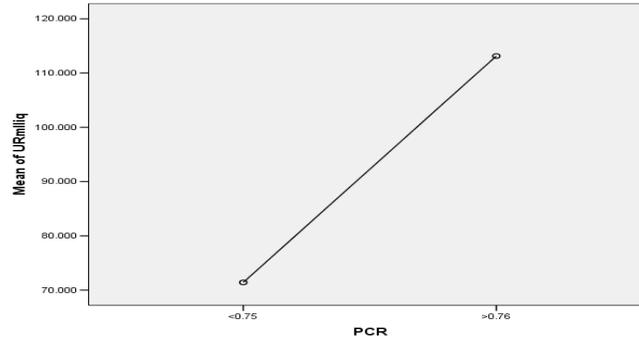
Parámetro	Población total N= 22/ promedio
Anti-CCP Líquido sinovial (0-5UR/ml)	106.5
Anti-CCP Suero (0-5 UR/ml)	147.53

Tabla 2. Los anti-CCP se encontraron positivos en líquido sinovial en 18 (95%) de los pacientes, de estos el 50% (11) tuvieron valores mayores a 100 UR/ml, el promedio del valor en UR/ml de los anti-CCP en líquido sinovial fue de 106.5 UR/ml, con un rango de 0.072 a 221.82 UR/ml. En suero los anti-CCP se encontraron positivos en 21 (95%) pacientes, de estos el 77% (17) tuvieron valores mayores de 100 UR/ml, el promedio del valor fue de 147.53 con rangos de 0 a 255.65.

En cuanto a la evaluación radiológica o Delta Sharp el cual debieron de tener los pacientes, solo una población de 9 (41%) pacientes contó con este parámetro, el cual en el 100% tuvo un valor de 0, por no tener erosiones o pinzamiento.

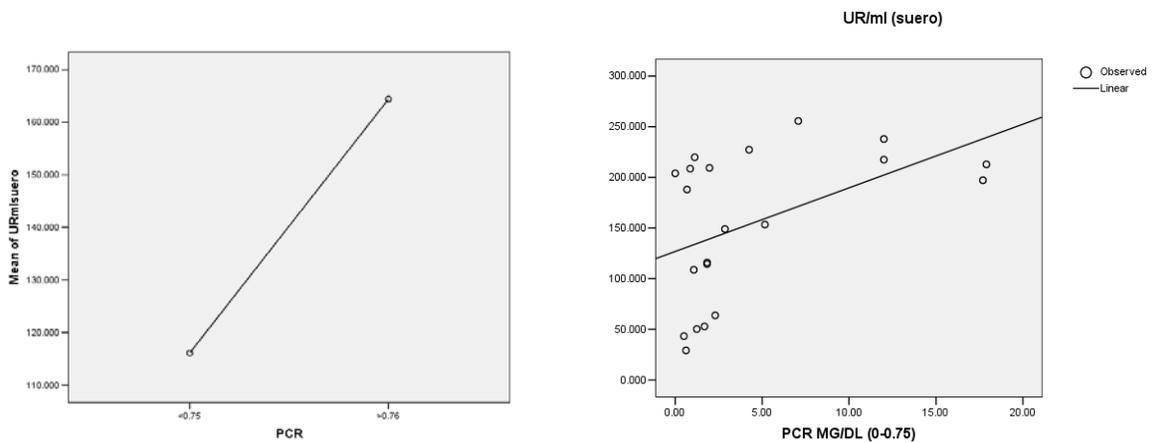
Variable	Coeficiente de correlación (r2)			
	Anti-CCPUR-Líquido	<i>P</i> <0.05	Anti-CCPUR-Suero	<i>P</i> <0.05
PCR MG/DL (0-0.75)	0.23	0.03	0.01	0.75
Apego a tratamiento	0.20	0.04	0.06	0.32
FR UI/ML (0-20)	0.16	0.08	0.11	0.16
VSG mm/H (0.01-20)	0.04	0.40	0.28	0.02
No. Articulaciones	0.06	0.75	0.02	0.58
Ocupación	0.80	0.38	0.02	0.88
Tiempo de diagnóstico	0.06	0.32	0.14	0.10
Tipo de daño	0.05	0.98	0.09	0.18
HAQ-D1	0.04	0.41	0.03	0.45

Tabla3. Relación entre actividad de la enfermedad de AR y niveles de anti-CCP tanto en líquido sinovial como en suero, a través de coeficiente de correlación y valores de P, para las variables cuantitativas utilizamos regresión R2 y las categóricas con Ji cuadrada.



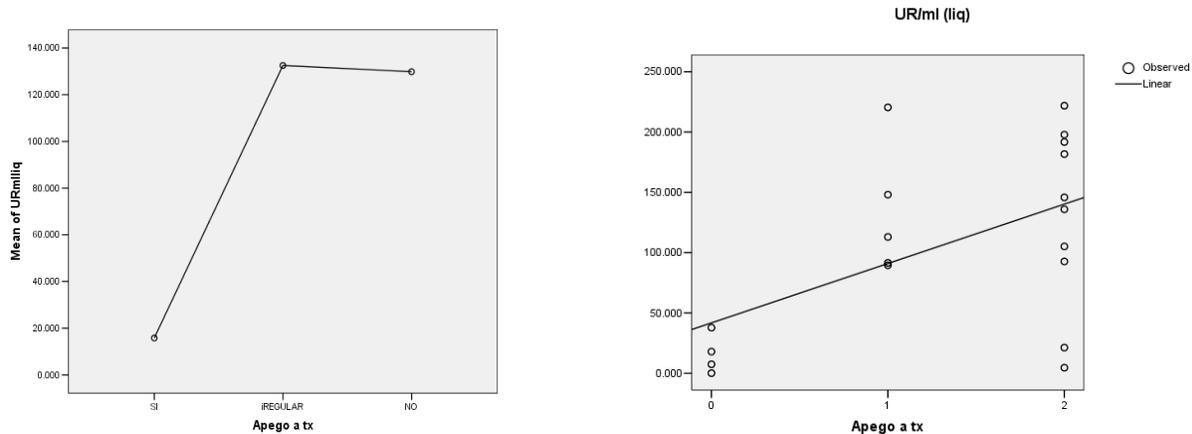
Graficas 3 y 4. La relación entre los niveles de PCR y niveles de anti-CCP en líquido sinovial.

Resultados La relación de PCR como marcador de actividad de la AR y los niveles de anti-CCP en líquido, tienen una correlación positiva al haber incremento entre el PCR, aumentan los niveles de anti-CCP en líquido sinovial y esta relación fue estadísticamente significativa.



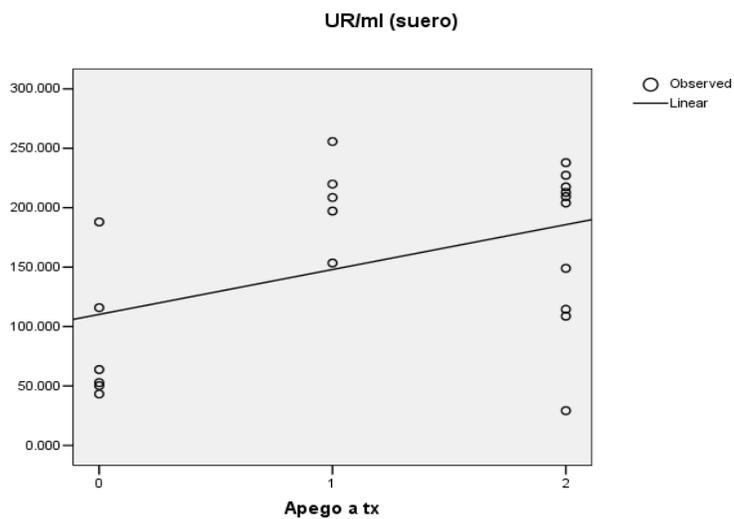
Graficas 5 y 6. Relación entre PCR y niveles de anti-CCP en suero.

Resultados. No existió una correlación entre los niveles de PCR como marcador de actividad de la enfermedad al compararla con niveles de anti-CCP en suero.



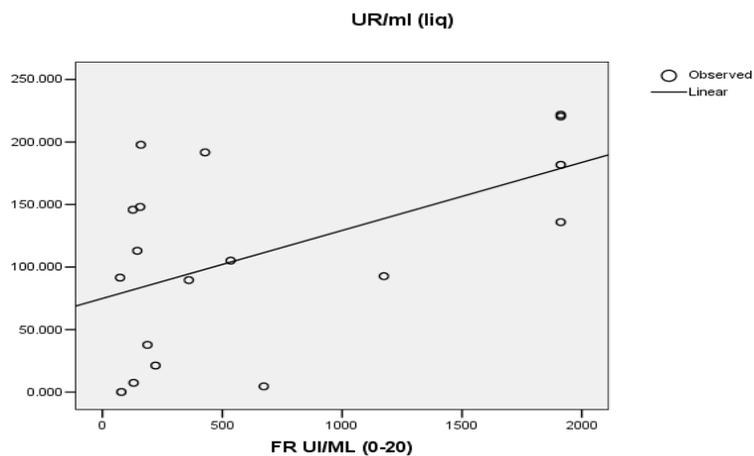
Graficas. 7 y 8. Relación entre apego a tratamiento y niveles de anti-CCP en liquido.

Resultados Una variable importante encontrada en este estudio fue la relación que fue estadísticamente significativa entre el apego a tratamiento y los niveles de anti-CCP, debido a que los pacientes con AR antes de realizar el diagnostico preciso, están multitratados.

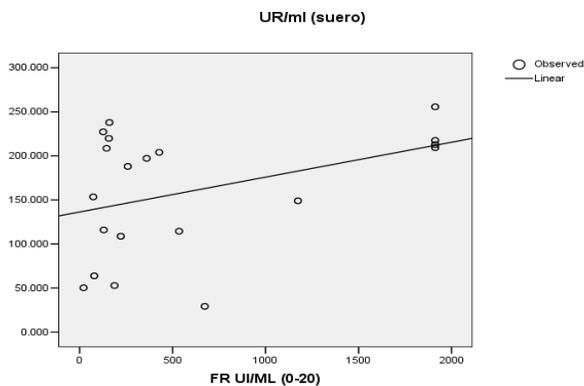


Grafica 9. Relación entre niveles de anti-CCP en suero.

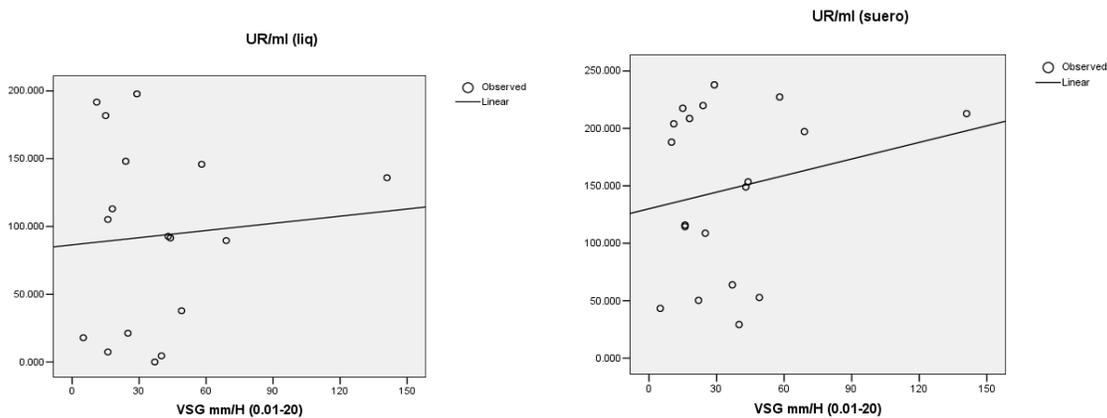
Resultados Al iniciar el diagnostico de AR, todos los pacientes recibieron múltiples tratamiento, incluidos los modificadores de la enfermedad, por lo cual es importante revisar la relación que guarda el apego al tratamiento con niveles de anti-CCP en suero pero no existió asociación.



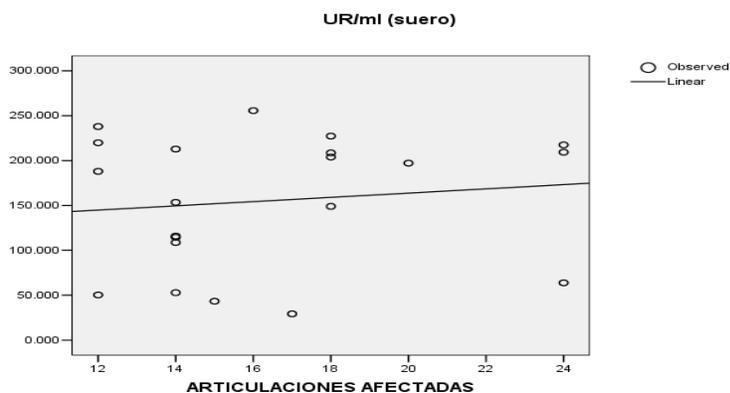
Grafica 10. Relación entre FR y anti-CCP en líquido sinovial.
 Resultados. FR y anti-CCP en líquido. A niveles más elevados de FR se tiene una tendencia a tener valores más altos de anti-CCP en líquido sinovial, pero en esta muestra tal vez por su número no fue estadísticamente significativo.



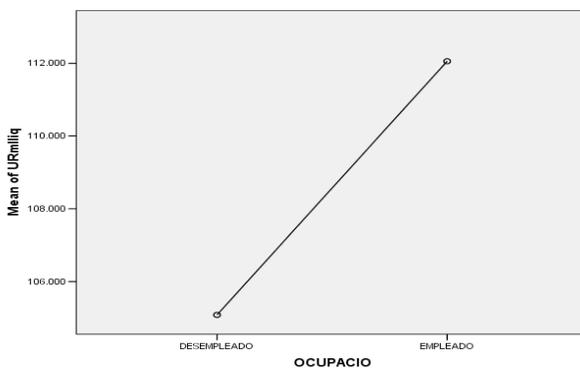
Grafica 11. Relación entre Fr y niveles de anti-CCP en suero.
 Resultados. No existe asociación entre los niveles de anti-CCP en suero y el FR.



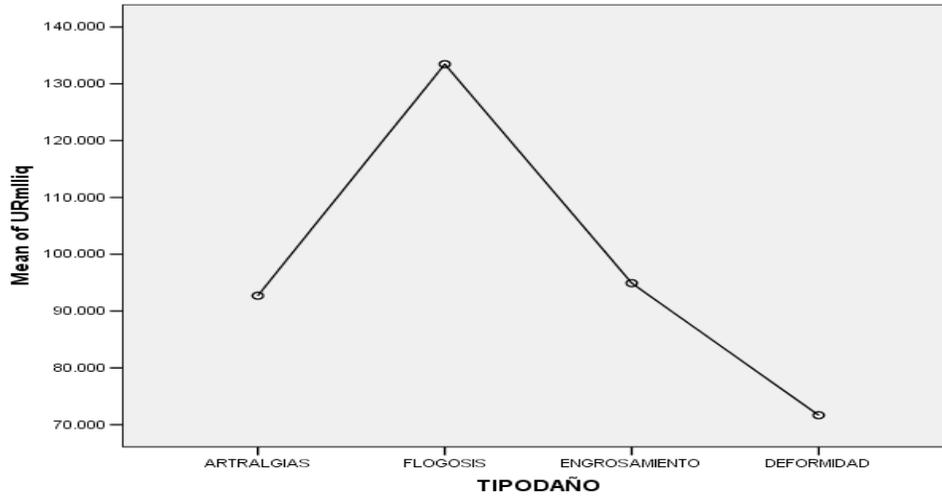
Grafica 12 y 13. Relación entre VSG y anti-CCP en líquido y suero.
 Resultados. VSG y anti-CCP. No existe correlación entre los niveles de anti-CCP en líquido y VSG, pero si se encontró asociación entre los niveles de anti-CCP en suero y los niveles de VSG.



Grafica 14. Niveles de anti-CCP en suero y numero de articulaciones afectadas
 Resultados. Niveles de anti-CCP en suero y líquido no presentaron correlación con el número de articulaciones afectadas.



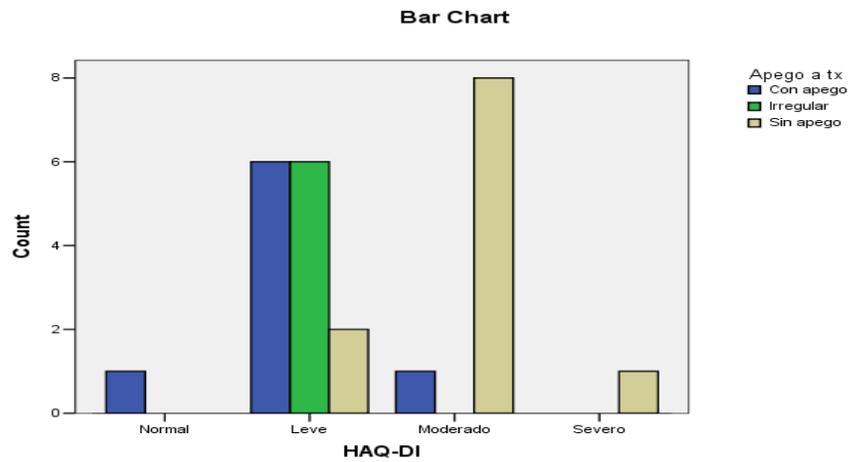
Grafica 15. Anti-CCP en líquido y Ocupación.
 Resultados. No existió relación significativa entre la ocupación y los niveles de anti-CCP en líquido, pero si una tendencia, la cual no se presento con los niveles de anti-CCP en suero, la cual fue contraria.



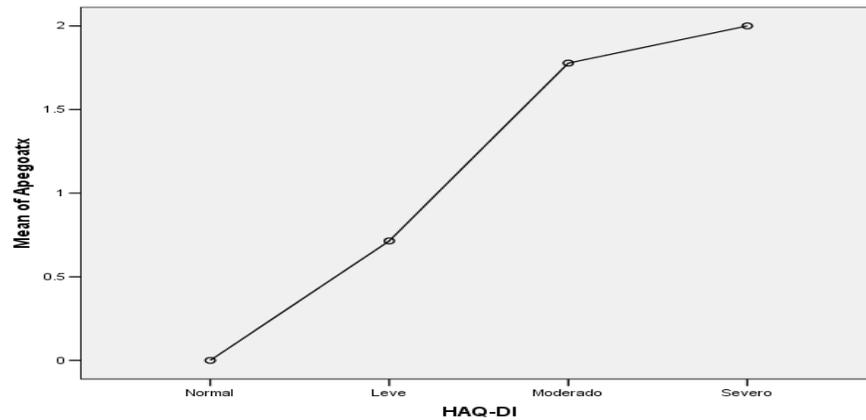
Grafica 16. Tipo de daño articular y niveles de anti-CCP.
Resultados. El tipo de daño articular no tiene relación con los niveles de anti-CCP en liquido sinovial o suero.

HAQ-DI	Apego a tratamiento			Total	<i>P</i> <0.05
	Con apego	Irregular	Sin apego		
Normal	1	0	0	1	
Leve	6	6	2	14	
Moderado	1	0	8	9	
Severo	0	0	1	1	
Total	8	6	11	25	.0122

Tabla 4. Comparación en la relación de la actividad de la enfermedad, representada por HAQ-DI y el apego a tratamiento. Por ser variables categóricas se utilizó Ji cuadrada. En el promedio de medición de los pacientes por medio de HAQ-DI en relación al apego a tratamiento, son estadísticamente diferentes lo cual por lo cual los pacientes con menor apego a tratamiento tuvieron mayor discapacidad en determinado por HAQ-DI.

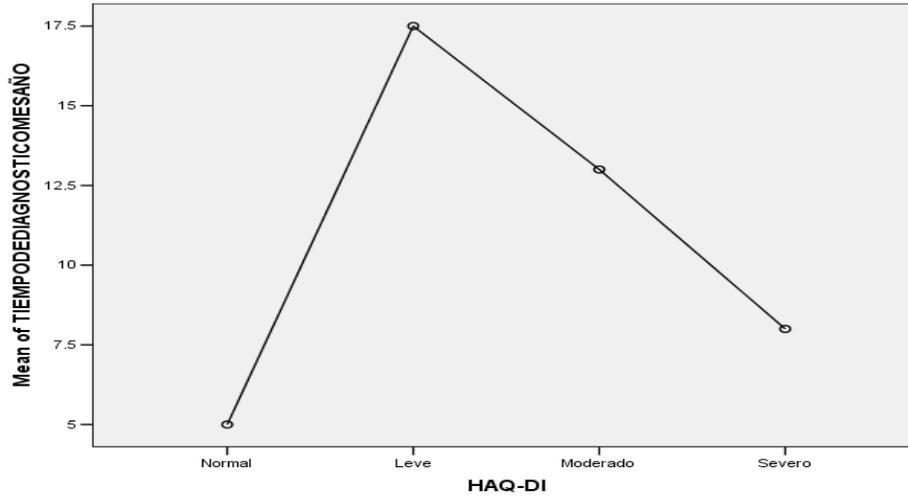


Grafica 17. Distribución entre el nivel de apego a tratamiento y HAQ-DI.

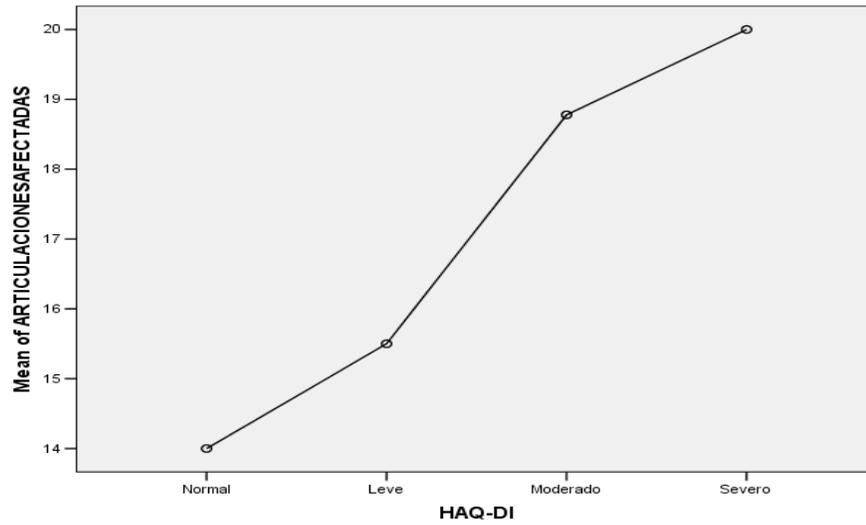


Grafica 18. Relación entre el apego a tratamiento y presentación de la actividad de la enfermedad por HAQ-DI.

Resultados Los valores de severidad de HAQ-DI, son menores en los pacientes que tiene mejor apego a tratamiento lo cual fue estadísticamente significativo.



Grafica 19. Relación HAQ-DI y tiempo de diagnóstico.
 Resultados No existe relación entre el tiempo de evolución y la severidad de presentación de la enfermedad validado por medio del HAQ-DI.



Grafica 20. HAQ-DI y número de articulaciones afectadas.
 Resultados no existe relación entre el numero de articulaciones afectadas referidas por los pacientes y la escala de severidad de la enfermedad representada por el HAQ-DI.

DISCUSIÓN

La muestra inicial de los pacientes elegibles fue de 25 pacientes, es difícil la recopilación de pacientes en un solo centro con diagnóstico de AR de inicio temprano, por lo que en la mayoría de los estudios se tienen muestras pequeñas o se realizan en forma multicéntrica por varios años, lo cual mejora la correlación de los datos.

Al momento de la obtención de líquido sinovial para el estudio se observó que la cantidad de líquido depende del grado de afección que tenga el paciente con AR a nivel de rodilla, referido por el paciente como dolor. Se seleccionó la articulación de la rodilla por el fácil acceso para la obtención de líquido sinovial. Sin reportarse complicaciones posteriores a la toma de la muestra, referidas en forma directa por el paciente.

La distribución por género y grupo de edad de presentación fue la esperada y reportada en la literatura (1, 2, 3).

La sensibilidad encontrada en estos pacientes fue del 95%, tanto en líquido sinovial como en suero, similar a lo reportado en la bibliografía (1,2,3,4,5,6,9,10).

Los títulos de anti-CCP presentaron a nivel plasmático un 1.4 veces mayor que a nivel de líquido sinovial, contrario a lo reportado por Vossenaar y col (15). Destaca además que los títulos de los anti-CCP se encuentran muy elevados en los pacientes de este estudio, ya que el título positivo se considera mayor de 5 UR/ml y en el 50% de los resultados de anti-CCP en líquido y el 77% de los títulos en suero se encontraron niveles mayores a 100 UR/ml.

Dentro de los determinantes de actividad reportados y comparados para AR de inicio temprano en la literatura se encuentran el cuestionario de índice de incapacidad (HAQ-DI), escala de daño radiológico (Delta Sharp), marcadores serológicos de inflamación (PCR y VSG). Greiner y col. Reportan que no existe asociación entre los títulos de anti-CCP en suero y los marcadores serológicos (20), pero en nuestra población sí se encontró significancia estadística entre los títulos de anti-CCP en suero y VSG $p:0.02$.

Existen pocos estudios acerca de la relación de los títulos de anti-CCP en líquido sinovial y marcadores serológicos, incluso Colonia y col. reportaron que no existe relación entre el título y el grado de destrucción articular (10). En la articulación se tienen niveles más elevados de anti-CCP hasta 7.5 veces en comparación con los niveles plasmáticos dependientes del grado de actividad de la AR (15,20). En nuestra población se encontró relación estadísticamente significativa entre los niveles de anti-CCP en líquido sinovial y los marcadores de actividad de la enfermedad, como PCR, Fr y apego al tratamiento, esta última como variable presente y determinante en el 100 % de los pacientes. Pero no existió correlación entre los otros determinantes de actividad de la enfermedad propuestos por la literatura como HAQ-DI o VSG, sin embargo los niveles de VSG presentaron una correlación con los títulos de anti-CCP en suero y HAQ-DI presentó asociación con el apego a tratamiento.

El determinante de daño radiográfico, aun cuando en nuestra población no se contó con esta variable en el 60% de la población, es el esperado según la literatura ya que a inicio de la enfermedad no se encuentran datos radiológicos.

CONCLUSION:

Los pacientes con anti-CCP en líquido sinovial si tiene mayor expresión de de marcadores inflamatorios serológicos (PCR y FR) y ésta es completa cuando se une a los niveles plasmáticos de anti-CCP.

El 100 % de nuestra población presento como mínimo dos valoraciones medicas previas, ya que se encontraban con tratamiento farmacológico previo, por lo que se agrego la variable de apego a tratamiento, la cual si presento relación con la escala de índice de incapacidad (HAQ-DI) y los títulos de anti-CCP en líquido sinovial.

El HAQ-DI es uno de los determinantes más importantes de actividad, el cual solo mostro correlación con el apego a tratamiento y este último con los niveles de anti-CCP en líquido sinovial. Tal vez en esta muestra el número ocasiono que no fuera estadísticamente significativo.

Se encontró un paciente con FR negativo, el cual fue positivo para anti-CCP en suero y líquido sinovial, por lo cual ya se propuso en la literatura eliminar el término AR seronegativa, pues los pacientes seronegativos tiene en un 20 a 57% positivos los anti-CCP.

Se demuestra en este estudio que los títulos de anti-CCP ya sean en suero o líquido sinovial, tienen correlación con los marcadores de actividad en AR. El FR no presento asociación con los marcadores de actividad de la enfermedad, aun siendo este el estudio serológico más solicitado para el diagnostico de AR, en adición a marcadores inflamatorios.

No se encontró correlación entre los niveles de anti-CCP y numero de articulaciones, ocupación, tiempo de evolución, tipo de daño articular o HAQ-DI, tal vez por el tamaño de la muestra.

PERSPECTIVAS

Es importante continuar con esta línea de investigación para determinar el papel de los anti-CCP en el diagnóstico, severidad y pronóstico, ya que en la AR este ultimo es pobre, no tiene cura, el 80% de los pacientes en 20 años tiene incapacidad funcional, personal y social, además la esperanza de vida se disminuye de 3 a 18 años (3). Por lo que en la actualidad el inicio de una terapia agresiva para el control de la enfermedad es fundamental y este se debe de iniciar con certeza basada en un marcador específico de la enfermedad, requisitos cubiertos por los anti-CCP.

Es necesario estandarizar y generalizar la utilización de los anti-CCP como prueba serológica obligatoria para determinar el diagnóstico, grado de actividad y pronóstico, agregándolo como criterio diagnóstico del Colegio Americano de Reumatología. Además estos marcadores se presentan años antes del diagnostico de AR.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Toshiro Matsui. Antibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis, 2006. *Jpn J Clin Immunol.* (29, 2) 49- 56.
- 2.- T B Niewold, M J Harrison, S A Paget. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 2007; 100:193–201
- 3.- Ernest H S, Choy, Gabriel S Panayi. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001. 344, 907-916.
- 4.- Vikas Majathia, Stephen A, Geraci. Rheumatoid Arthritis: Diagnosis and Management. *The American Journal of Medicine.* 2007; 120, 936-939
- 5.- Arnett et al. *Arthritis Rheum.* American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. 1988;31:315-324
- 6.- Alejandro Balsa, Dora Pascual Salcedo, Javier Martín. Anticuerpos anticitrulina en la artritis reumatoide. *Med Clin (Barc).* 2007;128(17):668-73
- 7.- Nienhuis RL, Mandema E. A New Serum Factor in Patients with Rheumatoid Arthritis; the Antiperinuclear Factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23:302–5.
- 8.- Young BJ, et al. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979; 2:97–9.
- 9.- Walther J V Venrooij, Joyce J B C, Van Beers, Ger J M Pruijn. Anti-CCP Antibody, a Marker for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1143: 268–285.
- 10.- A M N Colonia, W S Santos, S P Kussesyan, W Caldana, A R C. Fernandes, L E Andrade. Antibodies to citrullinated peptides are not associated with the rate of joint destruction in patients with a well established diagnosis of rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res* (2008) 41: 188-192
- 11.- J Paul Leigh, James F Fries. Predictors of disability in a longitudinal sample of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51: 581-587
- 12.- Saralynn Allaire, Frederick Wolfe, Jingbo Niu, Michael P Lavalley. Contemporary Prevalence and Incidence of Work Disability Associated With Rheumatoid Arthritis in the US. *Arthritis & Rheumatism,* 2008, (Vol 59) , 474–80.
- 13.- Chenglong Han, Josef Smolen, Arthur Kavanaugh, E William St Clair, Daniel Baker, Mohan Bala. Comparison of Employability Outcomes Among Patients With Early or Long-Standing Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2008. (Vol 59), 510-4.
- 14.- Senadora ME Orantes López. Acciones para la detección y tratamiento oportuno de la Artritis Reumatoide, *Gaceta parlamentaria del senado de la república.* 2007 (martes 27 de febrero, segundo periodo ordinario).
- 15.- Erik R Vossenaar, Tom J M Smeets, Maarten C Kraan, Jos M Raats, Walther J van Venrooij, Paul P Tak. The Presence of Citrullinated Proteins Is Not Specific for Rheumatoid Synovial Tissue. *ARTHRITIS & RHEUMATISM,* 2004; (November, Vol 50, No 11); 3485–3494.
- 16.- Gómez Rodríguez. Repercusión socioeconómica de la artritis reumatoide. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 111-113.
- 17.- . A Young, G Koduri, M. Batley, E Kulinskaya, A Gough, S Norton, et all. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2007;46:350–357.
- 18.- Edward M J, Vital, M B, CH B. Advances in the Treatment of Early Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician.* 2005 Volume 72, Num. 6
- 19.- Paul P Tak, Barry Bresnihan. The pathogenesis and prevention of joint damage in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2000, Vol 43, N. 12, 2619-33.
- 20.- A Greiner, H Plischke, H Kellner, R Gruber. Association of anti–cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and igma and iga rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci,* 2005, 1050: 295–303.
- 21.- K P Liao, K L Batra, L Chibnik, P H Schur, K H Costenbader, Anti-cyclic citrullinated peptide revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67;1557-1561.
- 22.- M A Quinn, A K Gough, M J Green, J Devlin, E M Hensor, A Greenstein et all. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology* 2005;45:478–480.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Secretaria de salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la investigación en Seres Humanos. CAPITULO I Disposiciones comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto a estudio, deberá prevalecer el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se considero como un riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Esta investigación se llevará a cabo en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el consultorio de Reumatología y Medicina Interna.

Se me ha explicado que tengo la enfermedad de Artritis Reumatoide que es una enfermedad poco frecuente, en la que se altera el sistema inmunológico (sistema de defensa del cuerpo) y se me propone participar en el proyecto para estudiar la presencia de Anticuerpos contra péptidos citrulinados (proteínas de sangre y del líquido de la articulación) como una posible alternativa para entender la causa y agresividad de la enfermedad.

Sangre:

Se me ha informado que mi participación consiste en la toma de una muestra sangre de 10 ml. Con técnica convencional, que tiene como riesgo la formación de hematomas (moretones), infección, del sitio de punción, flebitis (inflamación de la vena puncionada) y sangrado, todos estos son poco frecuentes y se resolverán al término de 1 a 2 semanas con las indicaciones del médico.

Líquido sinovial:

Se me ha informado que mi participación consiste en la toma de una muestra de líquido sinovial (líquido de la articulación de la rodilla). Se aplicara una inyección con lidocaína (anestesia) la cual ocasiona poco dolor y ardor, después se insertara una aguja pequeña, que por ya tener anestesiada la piel solo sentirá un pellizco, que tiene como riesgo la formación de hematomas (moretones), infección, del sitio de punción, dolor y sangrado, todos estos son poco frecuentes y se resolverán al término de 1 a 2 semanas con las indicaciones del médico.

Mi participación en este protocolo de investigación es gratuita, y es adicional al estudio que requiere mi enfermedad, no habrá remuneraciones de ningún tipo.

Los resultados de este estudio ayudarán al entendimiento de los mecanismos que producen la enfermedad de Artritis Reumatoide en mi caso y en el de otros pacientes.

Se me ha asegurado que puedo preguntar todo lo relacionado con el estudio y participación.

Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico del hospital.

Con estas especificaciones autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Correlación del grado de actividad y niveles de factor reumatoide/anticuerpos anticitrulinados cíclicos en suero y en líquido sinovial, en pacientes con artritis reumatoide de inicio temprano.

Se me ha informado que mi participación consistirá en la toma de muestra de sangre y toma de líquido sinovial. Así mismo se me explicaron claramente las complicaciones de estos procedimientos. Estoy enterado del objetivo de esta investigación, de la utilidad de la misma, así como de los riesgos de participar en ella, por lo que acepto:

Nombre, y firma del

paciente _____

Nombre y firma del testigo 1

Dirección: _____

Relación que guarda con el
paciente: _____

Nombre, y firma del testigo 2

Dirección: _____

Relación que guarda con el
paciente: _____

Nombre y firma del investigador Responsable o Principal

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación y el otro en poder del investigador.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Octavio Sierra Martínez, presidente de la Comisión de Ética e Investigación al teléfono: 40003050.

Hoja de captura de datos:

Numero del paciente _____

Fecha _____

Nombre _____

Edad: _____ Sexo: _____ Registro: _____

Tiempo de diagnostico: _____

Alcoholismo:

Toxicomanías:

Cual:

Tratamiento previo:

Tabaquismo:

IT:

Apego al tratamiento:

Escolaridad:

Ocupación:

Estado civil:

Criterios de AR del CAR

1. Rigidez matutina ()

2. Artritis de tres o articulaciones

() interfalángicas proximales

() metacarpofalángicas

() muñeca

() codo

() Rodillas

() tobillos

() metatarsofalángica

3. Artritis de las articulaciones de las manos muñeca () .

interfalángicas proximales() , metacarpofalángicas() ,

4. Artritis simétrica

()

5. Nódulos reumatoides

()

6. Factor reumatoide ()

7. Cambios radiográficos

() osteoporosis local, () erosiones

Total: _____

FR:

Positivo ()

Negativo ()

Titulo:

Anti-CCP:

VSG: titulo y fecha de toma

PCR: titulo y fecha

Positivo ()

Negativo ()

Titulo

Manifestaciones extrarticulares

NO ()

Si ()

Cuales: _____

Cuantas: _____

Tipo de daño articular:

Artralgias () Flogosis () Engrosamiento () Deformidad () Erosiones ()

Delta Sharp (escala radiológica):

Erosión: _____

Puntaje de 0-5

Articulaciones afectadas: _____

El HAQ-DI consta de 9 variables que incluyen:

	Sin dificultad	Con dificultad	Con mucha dificultad	incapaz de
hacerlo				
1) Vestirse y Arreglarse	()	()	()	()
2) Levantarse	()	()	()	()
3) Comer	()	()	()	()
4) Caminar	()	()	()	()
5) Higiene	()	()	()	()
6) Alcance	()	()	()	()
7) Agarre	()	()	()	()
8) Actividad	()	()	()	()

Sin dificultad	Algo molesto	Muy incómodo o limitado sólo a algunas posiciones	Me es imposible por la Artritis
9) Sexo	()	()	()

El noveno punto queda invalidado si el (la) paciente no tiene pareja. En cuanto al 8º incluye dos preguntas, la primera de ellas (Manejar un auto o coser en máquina de pedales) quedaría sin efecto si el paciente no puede por causas ajenas a su enfermedad. En este caso sólo se tomaría en cuenta la otra pregunta.

Las respuestas se califican de la siguiente manera:

- Sin dificultad = 0
- Con dificultad = 1
- Con ayuda de otro = 2
- Incapaz de hacerlo = 3

Luego de finalizada la encuesta, se califican las preguntas individualmente y se suman; el resultado total se divide entre el número de preguntas realizadas.

Si el resultado es: - 0 = Ninguna discapacidad

- 0,1 - 1 = Ligeramente discapacitado

-1,1 - 2 = Moderadamente discapacitado

-Más de 2 = Severamente discapacitado