



***FRECUENCIA DE ANAS/DFS70 EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE Y FAMILIARES COMPARADO CON POBLACIÓN SANA Y
SU ASOCIACIÓN CON EL ESTADO DE SALUD.***

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ D.C, 2018**



***FRECUENCIA DE ANAS/DFS70 EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE Y FAMILIARES COMPARADO CON POBLACIÓN SANA Y
SU ASOCIACIÓN CON EL ESTADO DE SALUD.***

ALEJANDRA VARGAS MARTÍN

María Consuelo Romero Sánchez PhD.

Asesora externa

Claudia Andrea Cruz Baquero PhD.

Asesora interna

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ D.C, 2018**

DEDICATORIA

Dedicado a mi familia, por su apoyo, comprensión y acompañamiento en todo el proceso.

A mis amigos quienes me apoyaron y brindaron ayuda.

Porque todos hicieron parte de este gran logro.

AGRADECIMIENTOS

A mi directora de proyecto *Ma. Consuelo Romero S* por ayudarme inmensamente en el desarrollo del trabajo, por ser mi guía, por ser comprensiva y paciente y brindarme grandes consejos a lo largo de la investigación.

A la Universidad El Bosque y al Hospital Militar Central de Bogotá, por brindarme el espacio, los medios y la forma de llevar a cabo este proyecto.

A las bacteriólogas del Hospital Militar Central, por orientarme en el desarrollo del trabajo.

A los profesores y a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca que me brindaron los conocimientos y demás capacidades suficientes para llegar hasta esta etapa y poder culminar este proceso.

A mi familia, amigos y allegados que hicieron algún aporte para el desarrollo del proyecto.

INDICE DE CONTENIDO

	PÁG
Resumen	14
Introducción	15
1. Objetivos	16
2. Antecedentes	17
3. Marco referencial	20
3.1 Artritis Reumatoide	20
3.1.1 Descripción de la enfermedad y problemática	20
3.1.2 Diagnóstico de la enfermedad	21
3.1.3 Genética de la AR	23
3.1.4 Imágenes diagnosticas características de la Artritis	25
3.1.5 Pruebas serológicas para el diagnóstico	27
3.2 Anticuerpos Antinucleares (ANAS)	29
3.2.1 Definición de ANAS	29
3.2.2 Clasificación de ANAS	30
3.2.3 Relevancia de los ANAS	30
3.2.4 Técnicas utilizadas para la detección de ANAS	31
3.3 Inmunofluorescencia	31
3.3.1 Inmunofluorescencia indirecta para ANAS	31
3.3.2 Patrones de ANAS detectados mediante IFI	32
3.4 DFS70	45
4. Metodología	48
4.1 Población	47
4.2 Definición de variables	48
4.3 Muestras	50
4.4 Pruebas de laboratorio	51
4.4.1 Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)	51
4.4.2 Proteína C Reactiva (PCR)	51
4.4.3 Anticuerpos Anti péptidos Citrulinados Cíclicos (Anti-CCP)	52

4.4.4	Factor Reumatoide (FR)	52
4.4.5	Anticuerpos Anti Nucleares (ANAS Y ANAS/DFS70)	52
4.5	Plan de análisis	53
5.	Resultados	56
5.1	Descripción y comparación de los grupos evaluados	57
5.1.1	Grupo familiares primer grado de consanguinidad- FDR y su grupo control	57
5.1.2	Grupo individuos ARt y grupo control	63
5.2	Resultados por objetivo	66
6.	Discusión	79
7.	Conclusiones	90
8.	Referencias bibliográficas	91
9.	Anexos	106

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Caracterización de patrones nucleares de ANAS Según el ICAP	33
Tabla 2. Caracterización de patrones citoplasmáticos de ANAS según el ICAP	40
Tabla 3. Caracterización de patrones mitóticos de ANAS según el ICAP	43
Tabla 4. Definición de Variables Demográficas, clínicas y serológicas para la población de estudio	49
Tabla 5. Comparación de variables socio-demográficas entre grupo de familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control	56
Tabla 6. Comparación de variables clínicas reumatológicas y periodontales entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control	59
Tabla 7. Comparación de variables serológicas y periodontales entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control	61
Tabla 7.1 Comparación de variables serológicas y periodontales entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control	63
Tabla 8. Comparación de variables socio-demográficas entre grupo de individuos ARt y su grupo control	64
Tabla 9. Comparación de resultados de ANAS positivos y los diferentes patrones observados entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control	66
Tabla 10. Comparación de resultados de ANAS positivos y los diferentes patrones observados entre individuos ARt	

y su grupo control	69
Tabla 11. Comparación patrones más frecuentes de ANAS según edad y sexo en el grupo de familiares en primer grado de consanguinidad-FDR.	74
Tabla 12. Comparación patrones más frecuentes de ANAS según edad y sexo en el grupo de individuos ARt.	76
Tabla 13. Comparación patrones más frecuentes de ANAS según edad y sexo en el grupo de individuos control-CTRL.	78

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Resonancia magnética de un individuo con artritis indicando sus principales alteraciones.	26
Figura 2. Descripción grafica del daño del espacio articular en individuos con AR.	26
Figura 3. Ultrasonido de alta resolución de un paciente con AR.	27
Figura 4. Ilustración de la fisiopatología de Artritis Reumatoide y la relación con ANAS.	32
Figura 5. Patrón ANAS AC-1	33
Figura 6. Patrón ANAS AC-2	34
Figura 7. Patrón ANAS AC-3	34
Figura 8. Patrón ANAS AC-4	35
Figura 9. Patrón ANAS AC-5	35
Figura 10. Patrón ANAS AC-6	36
Figura 11. Patrón ANAS AC-7	36
Figura 12. Patrón ANAS AC-8	36
Figura 13. Patrón ANAS AC-9	37
Figura 14. Patrón ANAS AC-10	37
Figura 15. Patrón ANAS AC-11	38
Figura 16. Patrón ANAS AC-12	38
Figura 17. Patrón ANAS AC-13	39
Figura 18. Patrón ANAS AC-14	39
Figura 19. Patrón ANAS AC-15	40
Figura 20. Patrón ANAS AC-16	40
Figura 21. Patrón ANAS AC-17	41
Figura 22. Patrón ANAS AC-18	41
Figura 22. Patrón ANAS AC-19	41
Figura 24. Patrón ANAS AC-20	42
Figura 25. Patrón ANAS AC-21	42
Figura 26. Patrón ANAS AC-22	42
Figura 27. Patrón ANAS AC-23	43
Figura 28. Patrón ANAS AC-24	43

Figura 29. Patrón ANAS AC-25	44
Figura 30. Patrón ANAS AC-26	44
Figura 31. Patrón ANAS AC-27	45
Figura 32. Patrón ANAS AC-28	45
Figura 33. Comparación entre la presencia de enfermedad periodontal entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control. * $p < 0.05$ significativo por prueba de χ^2 .	60
Figura 34. Comparación la presencia de articulaciones dolorosas entre FDR y su grupo control. * $p < 0.05$ significativo por prueba de χ^2	60
Figura 35. Comparación de escalas de índice de masa corporal entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control. * $p < 0.05$ significativo por prueba de χ^2	61
Figura 36. Frecuencia de títulos positivos de ANAS FDR y Controles.	67
Figura 37. Patrón citoplasmático dilución 1/80 ANAS IFI, observado de la muestra de un individuo estudiado del grupo control de FDR.	67
Figura 38. Patrón granular fino dilución 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo control de FDR.	67
Figura 39. Patrón homogéneo 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo control de FDR.	68
Figura 40. Patrón nucleolar 1/320 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo FDR.	68
Figura 41. Patrón centrómero dilución 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo del grupo FDR.	68
68	
Figura 42. Patrón moteado fino denso (DFS70) 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo del grupo FDR.	68

Figura 43. Frecuencia de títulos positivos de ANAS ART y Controles.	71
Figura 44. Patrón moteado fino denso (DFS70) 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo del grupo control de ART.	71
Figura 45. Patrón granular grueso dilución 1/320 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo ART.	71
Figura 46. Patrón homogéneo dilución 1/80 ANAS IFI, resultado de un individuo del grupo ART.	72
Figura 47. Patrón nucleolar 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo ART.	72

INDICE DE ANEXOS

	Pág
ANEXO 1: Tabla tomada de “Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.” para el establecimiento de los criterios de inclusión de pacientes con Artritis Reumatoide.	106
Anexo 2: Formato de recolección de datos y criterios de exclusión para individuos participantes del estudio.	106
Anexo 3: Formato de consentimiento informado para los individuos participantes en el estudio.	109

RESUMEN EJECUTIVO

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que afecta cerca del 1% de la población mundial.

Se han establecido pruebas de laboratorio de ayuda para el diagnóstico que junto con su correlación clínica han permitido hoy día detectar de manera temprana este tipo de pacientes. Dentro del perfil de la evaluación para las enfermedades autoinmunes se encuentra en primera instancia la determinación de los anticuerpos antinucleares (ANAS), los cuales son caracterizados mediante patrones visualizados en un microscopio de inmunofluorescencia. Para la década del 2000' se halló un patrón granular fino denso asociado a la proteína DFS70 nombrado Anti-DFS70. Este se ha establecido en algunas enfermedades sistémicas autoinmunes, pero en una frecuencia muy baja en individuos AR, mientras que se evidencia prevalencia alta en individuos aparentemente sanos, por lo tanto, recientemente estudios lo proponen como un posible marcador para descartar enfermedad autoinmune.

Existe muy poca literatura en población latina y menos en Colombia sobre este marcador. Por lo cual este estudio propone hacer una evaluación de la frecuencia de los Anti-DFS70 a través de Inmunofluorescencia con el Kit comercial IFI test para determinaciones cuantitativas y cualitativas de ANASImmuGlo™HEp-2 / DFS70 Knock-out (Immco diagnostics Ref: 1108) y una correlación estadística de los resultados obtenidos en sujetos con AR, familiares en primer grado de consanguinidad y controles sanos para apoyar su utilidad en la fase de diagnóstico inicial de enfermedad autoinmune.

Los resultados nos confirmaron la presencia de este patrón en solo en individuos saludables sistémicamente lo cual soporta la hipótesis de que este puede ser un marcador serológico de ayuda para el descarte de la presencia de enfermedad autoinmune en etapas iniciales

Palabras clave: Artritis reumatoide, anticuerpos antinucleares, proteína DFS70

INTRODUCCIÓN

El ensayo de anticuerpos antinucleares (ANAS) es comúnmente solicitado por los clínicos cuando existe sospecha clínica. Los anticuerpos anti ANAS/DFS70 han atraído recientemente el interés por su relativa frecuencia en pacientes con la prueba de ANA positivos en sujetos sin evidencia clínica de enfermedad reumática sistémica autoinmune.

Su presencia ha sido documentada primariamente en pacientes con diversas condiciones inflamatorias no-reumáticas y en individuos en condición saludables pero poco se han evaluado grupos de riesgo como los familiares consanguíneos con pacientes con artritis reumatoide y lo cual al estar positivos le daría al médico un indicio de permanencia de salud en ese grupo de individuos.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de y ANAS/DFS70 en familiares en primer grado de pacientes con artritis reumatoide comparado con pacientes con artritis reumatoide temprana y población sana.

1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer la frecuencia de ANAS/DFS70 en pacientes con artritis reumatoide temprana, familiares en riesgo y población sana.
- Describir las características demográficas, manifestaciones clínicas articulares y de laboratorio de los individuos con ANAS/DFS70 según diagnóstico.
- Determinar los patrones más frecuentes de ANAS en los pacientes con artritis reumatoide temprana, familiares en riesgo y población sana.

2. ANTECEDENTES

Por mucho tiempo la AR se clasificó como una enfermedad infecciosa, gracias a signos y síntomas como la fatiga, la pérdida de peso, la fiebre, la linfadenitis, la velocidad de sedimentación aumentada, la leucocitosis, los títulos elevados de anti estreptolisina y las pruebas cutáneas positivas con fracciones de proteínas asociadas a estreptococo.¹ Sin embargo cuando realizaban cultivos de muestras de sangre, líquido sinovial y membrana sinovial, para aislar el microorganismo, no se hallaba nada. Se demostraron pruebas de aglutinación específicas para pacientes con AR, las cuales eran asociadas a *Streptococcus* hemolíticos, en 1931 por Cecil et al.² Fue entonces donde esta reacción de aglutinación se convirtió en la prueba más específica para el diagnóstico de AR.

En los años 40' esta teoría perdió fuerza ya que los focos infecciosos que supuestamente eran los desencadenantes de la enfermedad, no eran evidenciables en los pacientes con AR e igualmente al realizar el tratamiento que se había establecido el paciente no presentaba mejoría.³ Con esto nació la teoría de la alergia bacteriana, con el fin de conservar la interrelación entre infección y AR. Plantearon que los antígenos bacterianos, a través de la circulación sanguínea, entraban en contacto con los tejidos articulares y causaban una descarga explosiva de sustancias capaces de producir vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, hinchazón articular, calor y dolor.⁴ Por esta misma década, Rose descubrió la presencia de anticuerpos, en el suero de paciente con AR, capaces de combinarse con gammaglobulina heteróloga.⁵

En 1949 Pike et al. Amplió el trabajo de Rose acuñando con el nombre de Factor Reumatoide al anticuerpo responsable de esta aglutinación. Demostró que al modificar la técnica inicial, los sueros de paciente con AR podían aglutinar partículas inertes recubiertas de gammaglobulina como el colodión. Por lo tanto la prueba de aglutinación por estreptococo quedó obsoleta, pues eran sólo partículas suspendidas que podían ser aglutinadas por el nuevo factor reumatoide. Se probó así que los factores reumatoides eran anticuerpos dirigidos frente a inmunoglobulinas G propias, pero alteradas por razones desconocidas, es decir, antigénicas.⁶

Con el descubrimiento del Factor Reumatoide (FR) se comenzó a plantear la idea de la reacción antígeno – anticuerpo en la patogénesis de la AR. En 1963 se observó que los neutrófilos y macrófagos del líquido sinovial de las articulaciones enfermas contenían gránulos citoplasmáticos completamente diferentes de los gránulos lisosómicos encontrados habitualmente. Sospechando que aquéllos podían contener inmunocomplejos (Factor Reumatoide y Gammaglobulina antigénica), se comenzaron a aplicar técnicas de fluorescencia, confirmándose finalmente la presencia de inmunoglobulina G, M y complemento en el interior de las inclusiones fagocitadas mencionadas.⁷

Con el establecimiento de la técnica de inmunofluorescencia, la ciencia dio paso enorme frente al diagnóstico de enfermedades autoinmunes. En los años 50' con el interés hacia el Lupus, demostraron que en el suero de pacientes que padecían la enfermedad se podían inducir alteraciones en las células *In vitro* y que estas alteraciones se asociaban a aumento del tamaño y aparición de cuerpos que parecían núcleos grandes en el citoplasma de otros polimorfonucleares.⁸

En 1983, Thomas K Burnham y cols estudiando los patrones que mostraban las células en la técnica de inmunofluorescencia, se publicó un artículo titulado como “The True Speckled antinuclear antibody (ANA) pattern: Its tumultuous history”; donde se confirma la primera descripción del patrón moteado (the speckled ANA pattern)⁹ y establecieron que las variaciones en los patrones de la inmunofluorescencia a nivel de los núcleos celulares muestran que los sueros de los individuos contienen anticuerpos que reaccionan contra diferentes antígenos que tienen otras localizaciones dentro del núcleo celular.

En 1994, se describe el descubrimiento de un patrón granular fino denso en suero de pacientes con cistitis intersticial, que más adelante se asoció a una proteína de 70kDa y fue nombrado Anti-DFS70.¹⁰

En el año 2000, para la caracterización de DFS70, se realizó un estudio con pacientes con dermatitis atópica y otras condiciones, donde mostraron una prevalencia muy baja de estos autoanticuerpos en pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas.¹¹ Dos años más tarde demostraron que DFS70/LEDGFp75 tenía la capacidad de adherirse en pequeños fragmentos

durante la muerte de algunas células y estos iban a ser reconocidos como autoanticuerpos.¹²

Para el 2004 con el objetivo de establecer la prevalencia de Anti-DFS70, se comenzó a observar que este autoanticuerpo se presentaba frecuentemente en individuos con aparente estado de salud sano.¹³

Entre los años 2008 y 2012 determinaron que Anti-DFS70/LEDGFp75 es raramente encontrado en pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas y por lo tanto, se propuso este autoanticuerpo como un posible biomarcador para exclusión de enfermedades autoinmunes.¹⁴

Con los hallazgos frente a Anti-DFS70 y la importancia que ha tomado a través del tiempo, en el año 2013 la Compañía INOVA Diagnostic lanzó al mercado el primer Kit comercial para la detección de Anti- DFS70 dirigido a la cuantificación de la proteína, dando lugar a la posibilidad de hacer estudios poblacionales en individuos aparentemente sanos y establecer verdaderamente la funcionalidad de Anti-DFS70 como un biomarcador.

3. MARCO REFERENCIAL

Las enfermedades autoinmunes son condiciones crónicas que comprenden un amplio espectro de patologías, con manifestaciones clínicas muy variadas. Se trata de enfermedades complejas y poligénicas, es decir, que no siguen el patrón mendeliano de herencia

Dentro de los factores genéticos estudiados para las ellas, los más importantes se encuentran en los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), que codifican para la traducción de proteínas del antígeno leucocitario humano. Sin embargo, hay genes no HLA, que también están involucrados en la respuesta autoinmune y que tienen diversas implicaciones en la génesis de estas enfermedades. Estas enfermedades se caracterizan también por la presencia de auto anticuerpos que preceden la expresión clínica de la enfermedad, siendo numerosos los estudios prospectivos que demuestran su aparición meses, e inclusive años antes de las manifestaciones clínicas y de su diagnóstico definitivo. Esta condición, junto con la genética, conforma lo que se conoce como predicción de enfermedades autoinmune. Dentro del panel inicial de estas enfermedades los anticuerpos antinucleares se consideran una prueba de tamizaje de gran interés clínico para tratar de definir la fisiopatología de la condición que se puede definir en estados tempranos de la enfermedad.¹⁰⁷

3.1 ARTRITIS REUMATOIDE

3.1.1 DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y PROBLEMÁTICA

La AR es una enfermedad autoinmune inflamatoria que afecta articulaciones del cuerpo. Causa inflamación en el revestimiento de las articulaciones, calor, reducción en el rango de movimiento, hinchazón y dolor.¹⁵ Suele volverse una enfermedad crónica persistente, se caracteriza por la inflamación constante de la membrana sinovial articular. Con el tiempo, puede aparecer erosión ósea, destrucción del cartílago articular y la pérdida completa de la integridad de la articulación.¹⁶

La AR produce un fuerte impacto gracias a su relación directa con la funcionalidad de la persona. En el mundo, cerca del 0.8% de la población padece la enfermedad, esta predomina en personas entre los 30 y los 50 años y causa un gran vacío económico ya que interviene con la funcionalidad de las personas; del promedio mundial cerca del 30% de la población que da en incapacidad permanente.¹⁷

3.1.2 DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD

Hay una interrelación específica entre factores ambientales y genéticos para el desarrollo de la enfermedad, dentro de estos se encuentran: el tabaquismo, el sexo femenino, presencia del gen HLA-DR1 Y DR4, entre otros.¹⁸ Es muy probable que la inmunidad humoral y celular contribuya a la patogenia de la enfermedad. La inmunidad humoral se puede representar por la presencia de Factores Reumatoides (FR), este conforma auto anticuerpos que ayudan al daño tisular. La inmunidad celular se comprueba al conocerse la activación de células T en la enfermedad.¹⁹

El diagnóstico de la AR es difícil, toma tiempo y es poco específico. Básicamente el diagnóstico de la enfermedad comprende de un análisis de historial clínico, exploración física detallada y pruebas serológicas e imágenes radiológicas.

En el historial clínico, se ve como factor de riesgo tener un familiar de primer grado que padezca la enfermedad.

El diagnóstico de AR es principalmente clínico. A menudo, los pacientes se presentan con dolor y tumefacción en varias articulaciones. Los síntomas de la AR varían de una persona a otra, en algunas personas, la enfermedad puede ser leve, con períodos de actividad (en los que la inflamación de las articulaciones empeora) conocidos como períodos de agudización. En otras, la enfermedad permanece activa continuamente y empeora, o progresa con el paso del tiempo.¹⁵

La característica principal de la AR es la hipertrofia de la membrana sinovial asociada con el crecimiento y proliferación del tejido de granulación

hacia la superficie articular, como así también hacia el interior de la articulación; esta inflamación por lo general es simétrica, esto quiere decir que la inflamación se produce en las misma articulaciones de ambos miembros inferiores o superiores.²⁰

Se puede resumir los principales rasgos clínicos en:

- Dolor
- Edema
- Hipersensibilidad
- Calor tumefacción
- Rigidez
- Deformidad
- Atrofia muscular
- Limitación del movimiento.²¹

Los criterios actuales de clasificación de la AR están encaminados para facilitar el estudio de las personas en etapas más tempranas de la enfermedad. De esta manera, el grupo de trabajo elaboró los criterios de clasificación ACR / EULAR para la AR en el 2010.²²

Estos criterios son:

- Presencia confirmada de sinovitis en por lo menos 1 articulación
- Ausencia de un diagnostico que explique mejor la sinovitis
- Haber obtenido una puntuación total de 6 o más (de un máximo de 10).

A partir de las puntuaciones individuales en 4 áreas:

- Número y sitio de las articulaciones involucradas (rango puntuación de 0-5)
- Anormalidades serológicas (rango de puntuación de 0-3)
- Respuesta de fase aguda evaluada (rango de puntuación de 0-1)
- Duración de los síntomas (2 niveles; rango 0-1)

El gran cambio es la adición de Anti-CCP y la mayor importancia que le dan a esta categoría dando 0, 2 ó 3 puntos basado en positividad así como título. Los

resultados no son acumulativos y la doble positividad no afecta la puntuación, así:

- FR negativo y Anti-CCP negativo: 0 puntos
- FR positivo bajo o Anti-CCP positivo bajo: 2 puntos
- FR positivo alto o Anti-CCP positivo alto: 3 puntos

Para distinguir un positivo alto de un positivo bajo, se tiene en cuenta el límite superior de normalidad (ULN) que debería ser establecido para un determinado laboratorio y prueba, así:

- Resultado negativo: menor o igual al ULN del laboratorio y prueba.
- Positivo bajo: mayor que ULN pero inferior o igual a 3 veces el límite superior normal para el laboratorio y prueba.
- Positivo alto*: 3 veces mayor al ULN del laboratorio y prueba
*(nota: este corresponde al CCP3.1)

Se consideran pacientes con AR temprana aquellos individuos quienes cumplan con criterios de clasificación del 2010 con evolución de menos de 2 años.

3.1.3 GENETICA DE LA AR

Los factores genéticos incrementan el riesgo de que se desarrolle la enfermedad. La AR es una enfermedad poligénica, lo que significa que son varios los genes que estarían involucrados en su origen. En concreto, se ha identificado la existencia de ciertos alelos que, por mecanismos muy diversos y complejos, podrían predisponer al desarrollo de AR.²³ Dentro de los principales, se encuentran genes que codifican para el HLA de clase II y varios genes no HLA, como HLA-DRB1, STAT4, CTLA4, TRAF1, PADI4, FCRL3, TNFIP3 y TNF- α , y mi-ARN, principalmente miR-146a y miR-499.²⁴

Estudios realizados en familias y gemelos han mostrado la importancia que juegan los genes en la AR. La prevalencia de esta enfermedad en familiares de primer grado (donde hay un afectado con AR) es considerablemente mayor que en la población general, aun cuando la AR no se transmite en las familias

con alta frecuencia. Mientras que, los estudios de riesgo relativo para hermanos de individuos afectados comparado con la población general (individuos no relacionados) es de 2-10 veces mayor. Se ha estimado que la heredabilidad en la AR es del 60-70%.^{25, 26,27}

Se han asociado diversos genes que codifican proteínas, así como ARN no codificantes (específicamente miARN) y que participan en la respuesta inmunológica innata y adaptativa, en la patogénesis de la AR.²⁸ Entre estos genes se encuentran diversos alelos del HLA de clase I, II y III, citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y adaptadoras, metaloproteasas, receptores de citocinas, quimiocinas, receptores de tipo Fc, integrinas, transductores de señales (quinasas, entre otros).

Dentro del locus HLA, la mayor asociación se presenta con algunos alelos del gen HLA-DRB1, el cual codifica para la cadena β de la molécula clase II HLA-DR, pero evidencia reciente indica que otros genes HLA también contribuyen al riesgo genético. Se ha encontrado que otros serotipos HLA-DR por ejemplo HLA-DR1 en el mediterráneo o HLA-DR14 en Nativos Americanos, están también asociados con la enfermedad. Con la incorporación de técnicas de secuenciación de ADN se ha observado que no hay una secuencia específica HLA-DR en AR; sin embargo se encontró que la mayoría de pacientes con esta enfermedad comparten una corta secuencia motivo codificada para muchos alelos HLA-DRB1. Esta revelación ha promovido la hipótesis de epítipo compartido.^{29, 30}

El epítipo compartido ha sido comúnmente denominado como una secuencia conservada de aminoácidos en la tercera región hipervariable (HV3) de la molécula HLA-DR β 1. Han sido asociados con susceptibilidad a AR y también con severidad de la enfermedad; recientemente han sido también asociados a la producción de anticuerpos contra péptidos citrulinados.²⁹

La “hipótesis del epítipo compartido”, se basa en la relación directa de las moléculas HLA clase II con la etiología y patogénesis de la enfermedad autoinmune. Estos hallazgos sugieren que cierta predisposición a la selección del repertorio de células T, la presentación de antígenos o la alteración en la afinidad de los péptidos tiene un papel en la promoción de respuestas inmunes

adaptativas autorreactivas. Otras posibles explicaciones para el vínculo entre la artritis reumatoide y el epítipo compartido incluyen mimetismo molecular del epítipo compartido por proteínas microbianas, aumento de la senescencia de células T inducido por moléculas de HLA que contienen epítipo compartido y una función de señalización pro inflamatoria potencial que no está relacionada con el papel del epítipo compartido en el reconocimiento de antígenos.^{30, 31}

Por otro lado se mostró que el TNF- α puede inducir la expresión de otras citocinas pro inflamatorias, tales como interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), las cuales tienen un papel fundamental en la gravedad y actividad de la AR. El TNF- α además puede inducir la expresión de genes que codifican para moléculas de adhesión intracelular y vascular (ICAM y VCAM, respectivamente), importantes en la comunicación entre células, y metaloproteasas de matriz, fundamentales en la destrucción del cartílago y la erosión del hueso, además de inducir la síntesis de auto anticuerpos, los cuales son un factor de gravedad y mal pronóstico en la AR.^{32, 33, 34}

3.1.4 IMÁGENES DIAGNOSTICAS CARACTERÍSTICAS DE LA ARTRITIS

Como apoyo diagnóstico es clave el uso de técnicas imagenológicas. Para AR la más utilizada es la radiografía simple, aunque la incorporación de ultrasonido (US) y resonancia nuclear magnética (RNM) ha permitido la detección de la enfermedad en fases iniciales o tempranas.³⁵

Todas las técnicas de imágenes cumplen diferentes utilidades, como son aproximación diagnóstica, evaluación del daño estructural, medición de la severidad y progresión, establecimiento de efectos del tratamiento y medida objetiva del compromiso articular.³⁶

Las principales lesiones que me permite evaluar las técnicas imagenológicas son:

- Aumento de partes blandas
- Osteopenia
- Disminución del espacio articular
- Erosiones

- Congruencia articular
- Quistes subcondrales
- Líquido articular
- Sinovitis
- Edema medular óseo

De todas las alteraciones estructurales mencionadas, las erosiones y la pérdida o disminución del espacio articular son las que mejor reflejan el proceso fisiopatológico de daño articular en la AR, y por tal razón han sido utilizadas en la mayoría de los estudios y cuantificadas a través de índices y sistemas de puntuación validados para clasificar el grado o estado de lesión que ha generado la enfermedad a nivel articular.^{37, 38, 39}



Tomado de: Ramirez C. Artritis Reumatoide. [Internet] 2015 [Citado en septiembre 25 del 2018]
Disponible en: <http://bloggenetica1b18.blogspot.com/2015/05/diagnostico-clara-ramirez-jaen.html>

Figura 1. Resonancia magnética de un individuo con AR indicando sus principales alteraciones.

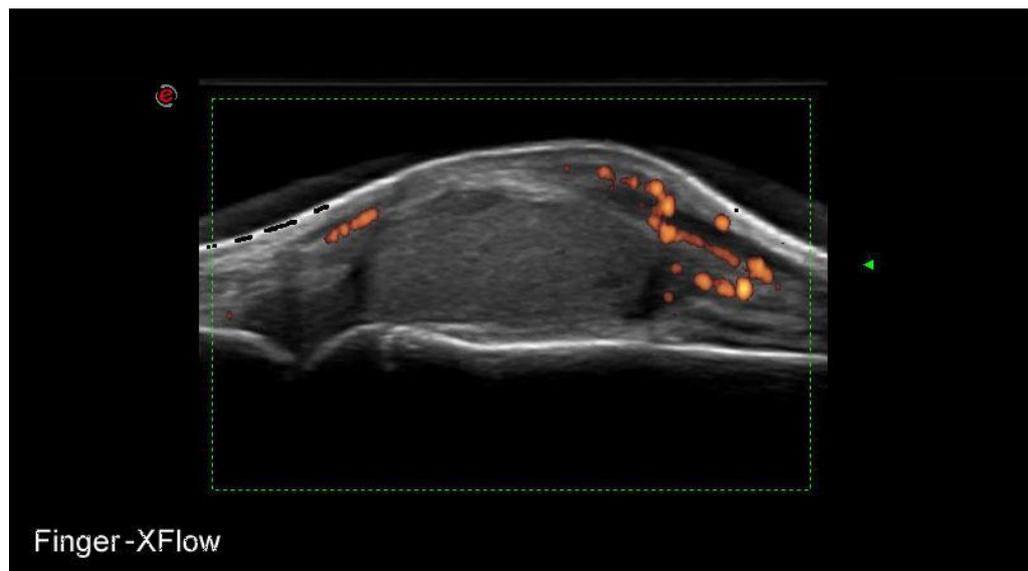


Tomado
Reumatoide.

de: Ramirez C. Artritis
[Internet] 2015 [Citado en

septiembre 25 del 2018] Disponible en: <http://bloggenetica1b18.blogspot.com/2015/05/diagnostico-clara-ramirez-jaen.html>

Figura 2. Descripción grafica del daño del espacio articular en individuos con AR.



Tomado de: ESAOTE. Detección Precoz de Artritis Reumatoide. [Internet] [Citado en septiembre 25 del 2018] Disponible en: <https://www.esaote.com/es-AR/soluciones-clinicas/prevention/early-detection-of-rheumatoid-arthritis/>

Figura 3. Ultrasonido de alta resolución de un paciente con AR.

3.1.5 PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA EL DIAGNOSTICO

Frente a la pruebas serológicas que complementan el diagnostico no es posible establecer una sola prueba que concrete la AR, por lo tanto a través del

tiempo, y con el descubrimiento de la patogénesis de la enfermedad, se han determinado “pruebas de rutina” en el laboratorio que no solo permiten el diagnóstico, sino también el seguimiento de la enfermedad. Para la ejecución de estas, se utiliza una muestra de sangre y en algunos casos se evalúa líquido sinovial.

Dentro de las pruebas serológicas se encuentran:

- Proteína C reactiva (PCR): Es una proteína que se sintetiza en el hígado y se libera a la circulación sanguínea. Su concentración aumenta en presencia de inflamación y de infección, así como después de un infarto agudo de miocardio (IAM). Esta proteína se une a la fosfolipina expresada en la superficie de las células muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complejo C1q. Las técnicas de detección y cuantificación de la PCR pueden ser mediante ELISA, aglutinación visual, inmunoturbidimetría, la inmunodifusión rápida y nefelometría.^{40,41}
- Velocidad de Sedimentación Globular (VSG): Básicamente la prueba constituye una forma de medir el tiempo de la sedimentación de los eritrocitos, esto permite indirectamente determinar el grado de inflamación presente en el organismo. La prueba se realiza de una extracción de sangre realizada con anticoagulante. Los glóbulos rojos van cayendo dejando plasma transparente en la superficie. La caída de los glóbulos rojos se da por la adhesión de proteínas reactantes (más común en fase aguda) como proteína C reactiva y fibrinógeno. La VSG no es una prueba diagnóstica; es inespecífica y puede estar elevada en muchas y variadas situaciones. Proporciona información general acerca de la presencia o ausencia de inflamación.⁴²
- Anti-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. Los Anti-CCP son auto anticuerpos que van dirigidos contra el péptido citrulinado cíclico (CCP). El principal epítipo que reconoce estos anticuerpos es la

filagrina, y existe reactividad cruzada entre estos anticuerpos y los factores antiqueratina y antiperinuclear.⁴³ Desde el año 2010, la *Rheumatoid Arthritis Classification* del *American College of Rheumatology* considera las pruebas anti-CCP y FR como criterios para poder diagnosticar la artritis reumatoide. Según el *American College of Rheumatology*, pueden detectarse Anti-CCP en cerca de un 50-60% de personas con formas iniciales de AR, a partir de los 3-6 meses del inicio de los síntomas.⁴⁴

- Factor Reumatoide (FR): Es un autoanticuerpo de tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G. Los autoanticuerpos atacan a tejidos propios, identificándolos como si fueran estructuras extrañas. A pesar de que no se conoce con certeza la función del FR, su presencia es útil como marcador de actividad inflamatoria y autoinmune.⁴⁵
- Anticuerpos antinucleares (ANAS): Los anticuerpos que reconocen a las proteínas “normales” del núcleo o del componente de una célula se denominan *anticuerpos antinucleares*. Existen dos métodos para determinar los ANAS, mediante ELISA y por IFI. IFI, resulta más sensible, permite determinar patrones de tinción asociados a diferentes enfermedades. ELISA es menos sensible, no resulta posible determinar en un solo ensayo diferentes perfiles pero es de bajo costo.⁴⁶

3.2 ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANAS)

3.2.1 DEFINICION DE ANAS

El sistema inmune produce una gran cantidad de proteínas llamadas anticuerpos. Los anticuerpos están formados por glóbulos blancos (leucocitos) y se desarrollan en el sistema inmune. Los anticuerpos reconocen y combaten los organismos infecciosos que llegan al cuerpo. Cuando un anticuerpo reconoce las proteínas extrañas de un organismo infeccioso, recluta a otras proteínas y células para combatir la infección.

Algunas veces, estos anticuerpos cometen el error de identificar a proteínas normales y de origen natural en nuestro cuerpo como seres “extraños” y peligrosos. Cuando estos anticuerpos se equivocan e identifican como extrañas a proteínas de origen natural (o proteínas propias), se los denomina auto anticuerpos. Estos auto anticuerpos comienzan la cascada de la inflamación y hacen que el cuerpo se ataque a sí mismo

Los anticuerpos antinucleares son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares antólogos (nucleares y citoplasmáticos), estos pueden ser naturales, autoinmunes o infecciosos.

3.2.2 CLASIFICACIÓN DE ANAS

En circulación pueden estar presentes tres tipos de ANAS. Uno de ellos está presente en todos los individuos a títulos relativamente bajos y forman parte del repertorio de los ANAS naturales.⁴⁷ Estos ANAS naturales se caracterizan porque son producidos por linfocitos B CD5+, son de baja avidéz, principalmente de isotipo IgM, no se asocian a manifestaciones clínicas y participan en la depuración de moléculas propias dañadas y en la red de regulación idiotipo-antiidiotipo.

Los infecciosos, son producidos en respuesta a estímulos antigénicos externos (infecciones) y sus títulos se regulan inmediatamente se resuelve la infección. Se caracterizan porque son de alta avidéz, pueden ser de tipo IgG, IgA e IgM, no se asocian a manifestaciones clínicas de autoinmunidad y tienen la capacidad de reconocer componentes ubicuos (ADN, fosfolípidos, etc.).

Los ANAS autoinmunes, son de origen multifactorial (pérdida de tolerancia inmunológica, carga genética, interacción con el medio ambiente, cambios hormonales, otros); El estímulo que origina su síntesis es endógeno o exógeno. Sus títulos tienden a elevarse a lo largo de la enfermedad. Se caracterizan porque son de alta avidéz, principalmente son de tipo IgG, aunque en ocasiones se pueden identificar IgA y/o IgM, tienen la capacidad de reconocer componentes ubicuos (ADN, fosfolípidos, etc.).^{48, 49, 50}

3.2.3 RELEVANCIA DE LOS ANAS

La detección de ANAS se ha convertido en algo clave para diferentes enfermedades reumáticas, tales como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome de Sjögren (SS), Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP), Polimiositis (PM) y Artritis Reumatoide (AR). ANAS son útiles en el estudio de estas enfermedades autoinmunes. Cada una de ellas dispone de una colección particular de anticuerpos que ayuda, a poder establecer el diagnóstico y además, a señalar el pronóstico de la enfermedad.⁵¹

3.2.4 TÉCNICAS UTILIZADAS PARA LA DETECCIÓN DE ANA

Las técnicas más utilizadas para la detección de ANAS son ELISA e IFI. Es de preferencia el uso de IFI ya que esta técnica cuenta con variables cuantitativas y cualitativas. Por lo que puede concluirse de su interpretación, el título de la última dilución obtenida y el patrón de fluorescencia observado. La magnitud del título es relevante, ya que los ANAS pueden ser positivas en muchas enfermedades y, como ya se ha descrito, hasta en personas sanas.⁵²

3.3 INMUNOFLUORESCENCIA

La inmunofluorescencia se utiliza para la detección de estructuras subcelulares, es un conjunto de técnicas en donde se emplean anticuerpos para detectar y localizar, antígenos específicos en células y/o tejidos.

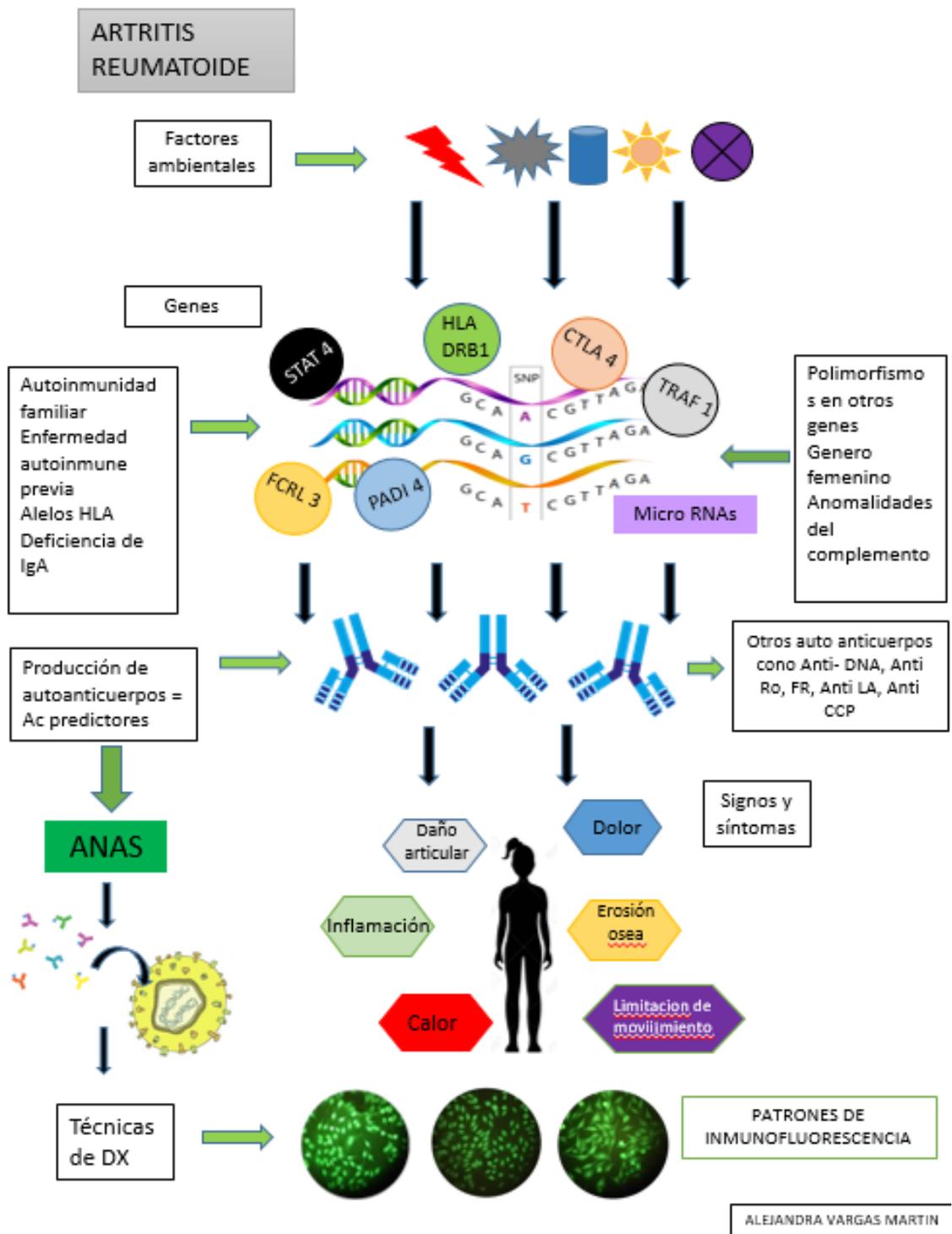
3.3.1. INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA PARA ANAS:

Para esta técnica, el antígeno debe estar fijado en el portaobjetos, luego se agregara la muestra en donde se sospecha que están los anticuerpos dirigidos contra el antígeno, pero este anticuerpo no contiene ninguna sustancia de marcaje. Luego de esta primera reacción, se agrega una anti-inmunoglobulina humana marcada, que se unirá al primer complejo formado. Luego esto será posible visualizar con previa excitación de luz.⁵⁴

Para la incorporación de Inmunofluorescencia indirecta en la detección de ANAS, el sustrato a utilizar para la detección es muy importante, ya que los antígenos o auto anticuerpos pueden estar en algunos tejidos en concentraciones muy bajas.

La línea celular HEP-2 corresponde a la línea celular de carcinoma de células escamosas de esófago humanas. Son un tipo particular de células de cultivo neoplásicas inmortalizadas que se utilizan en investigación científica, ya que al ser una línea celular epitelial su concentración está aumentada. Otra característica de estas células es que tienen más de 46 cromosomas, más de dos nucleolos y, por ser células muy activas metabólicamente, tienen una gran cantidad de mitocondrias. Su núcleo es más grande que el de cualquier célula epitelial normal, por ello la observación de patrones nucleares y citoplasmáticos es efectivo y relativamente sencillo.⁵⁰

Figura 4. Ilustración de la fisiopatología de Artritis Reumatoide y la relación con ANAS.



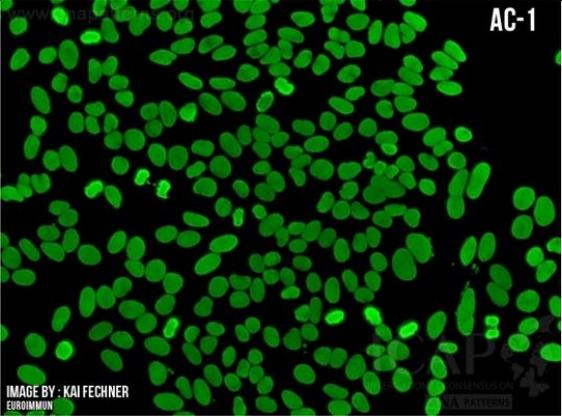
3.3.2 PATRONES DE ANAS DETECTADOS MEDIANTE IFI

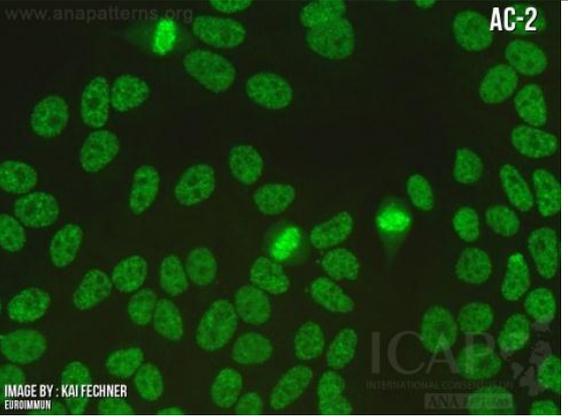
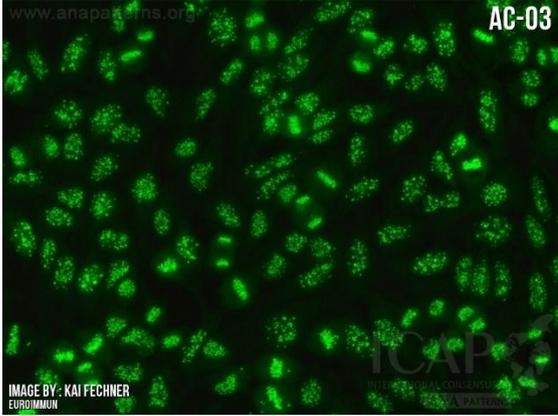
Basados en la ICAP (International Consensus on ANA Patterns) que establece la clasificación y los principales patrones de ANAS detectados

mediante IFI, se clasifican estos patrones en tres: nucleares, citoplasmáticos y mitóticos.

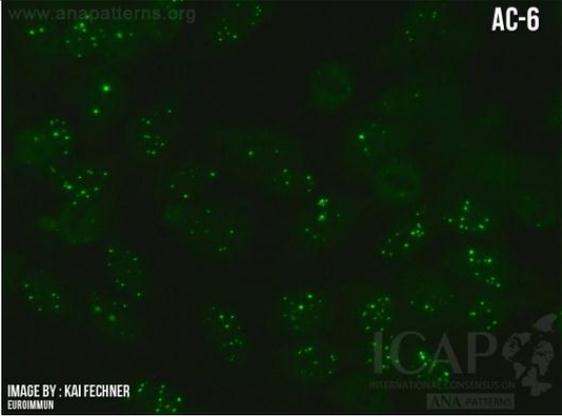
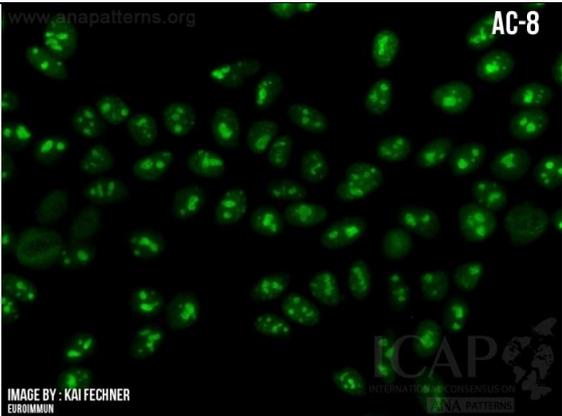
Dentro de cada clasificación, se nombran los patrones con un código, un patrón, un sinónimo del patrón, su respectiva descripción, se asocian a antígenos específicos y a ciertas enfermedades.

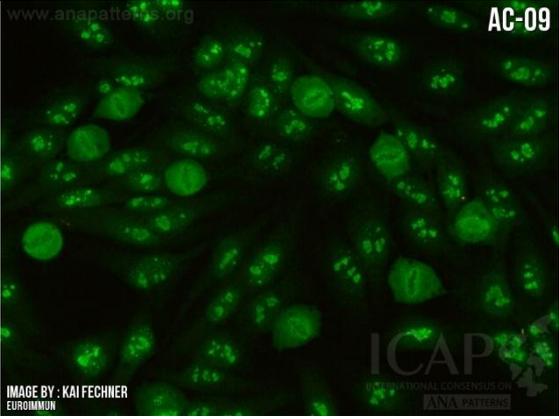
Tabla 1. Caracterización de patrones nucleares de ANAS según el ICAP

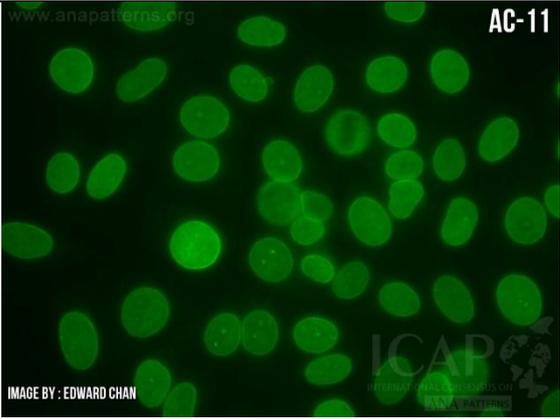
CÓDIGO	PATRÓN	SINÓNIMO	IMAGEN
AC-1	Nuclear homogéneo	Difuso	 <p>Figura 5. Patrón ANAS AC-1</p>
DESCRIPCIÓN	<p>Fluorescencia homogénea y regular en todo el nucleoplasma. Los nucleolos pueden teñirse o no teñirse dependiendo del sustrato celular. Las células mitóticas (metafase, anafase y telofase) tienen la masa de cromatina intensamente teñida de forma hialina homogénea.</p>		

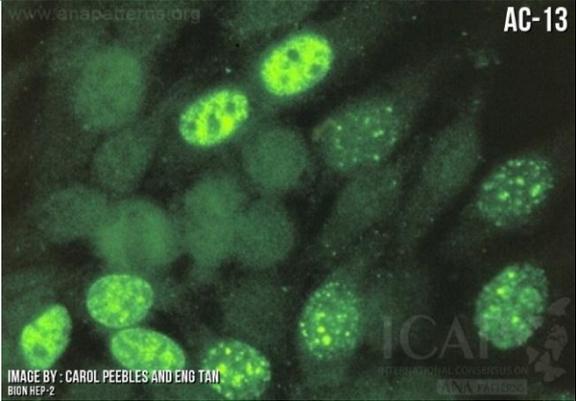
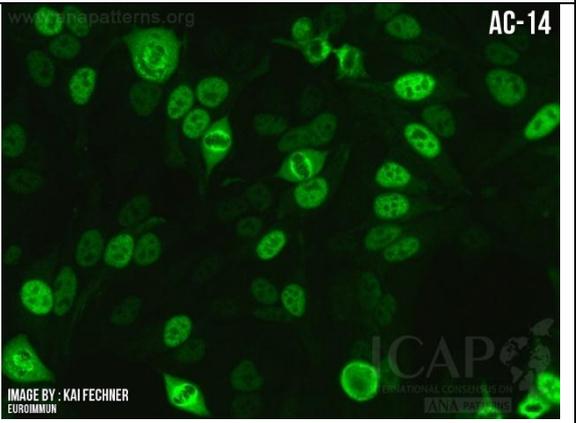
AC-2	Nuclear denso fino moteado	Ninguna	 <p>Figura 6. Patrón ANAS AC-2</p>
DESCRIP- CIÓN	<p>Patrón moteado distribuido en todo el núcleo interfásico con heterogeneidad característica en el tamaño, brillo y distribución de las motas. A lo largo del núcleo interfásico, hay algunas áreas más densas y sueltas de motas (característica muy importante). La placa en metafase muestra un fuerte patrón moteado con algunas manchas gruesas que se destacan.</p> <p>Asociado al antígeno DFS 70</p>		
AC-3	Centró- mero	Cineto- coro	 <p>Figura 7. Patrón ANAS AC-3</p>
DESCRIP- CIÓN	<p>Manchas gruesas discretas (40-80 células) dispersas en células interfásicas y alineadas en la masa de cromatina en las células mitóticas</p>		

AC-4	Nuclear fino moteado	Granular fino	 <p>Figura 8. Patrón ANAS AC-4</p>
DESCRIPCIÓN	Pequeñas motas finas a través de todo el nucleoplasma. Los nucleolos pueden estar teñidos o no teñidos. Las células mitóticas (metafase, anafase y telofase) tienen la masa de cromatina no teñida		
AC-5	Moteado nuclear grande / grueso	Matriz celular	 <p>Figura 9. Patrón ANAS AC-5</p>
DESCRIPCIÓN	Manchas gruesas en todo el nucleoplasma. Los nucleolos pueden estar teñidos o no teñidos. Las células mitóticas (metafase, anafase y telofase) tienen la masa de cromatina no teñida.		

AC-6	Múltiples punto nucleares	NSPI, cuerpos de PML	 <p>www.anapatterns.org AC-6 IMAGE BY: KAI FECHNER EUROIMMUN ICAP INTERNATIONAL CONGRESS ON ANA PATTERNS</p> <p>Figura 10. Patrón ANAS AC-6</p>
DESCRIPCIÓN	Puntos nucleares discretos contables (6 a 20 puntos nucleares / célula).		
AC-7	Pocos puntos nucleares	Cuerpo en espiral, cuerpos Cajal	 <p>www.anapatterns.org AC-7 IMAGE BY: WERNER KLOTZ & MANFRED HEROLD INOVA HEP-2 ICAP INTERNATIONAL CONGRESS ON ANA PATTERNS</p> <p>Figura 11. Patrón ANAS AC-7</p>
DESCRIPCIÓN	Puntos discretos contables (1 a 6 puntos nucleares / célula). Estos se conocen como cuerpos de Cajal o cuerpos en espiral.		
AC-8	Nuclear homogéneo o	Ninguna	 <p>www.anapatterns.org AC-8 IMAGE BY: KAI FECHNER EUROIMMUN ICAP INTERNATIONAL CONGRESS ON ANA PATTERNS</p> <p>Figura 12. Patrón ANAS AC-8</p>

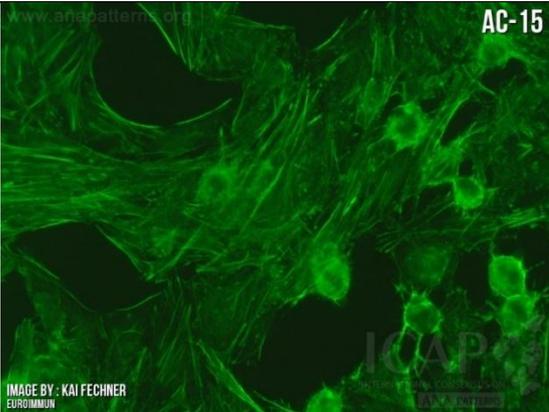
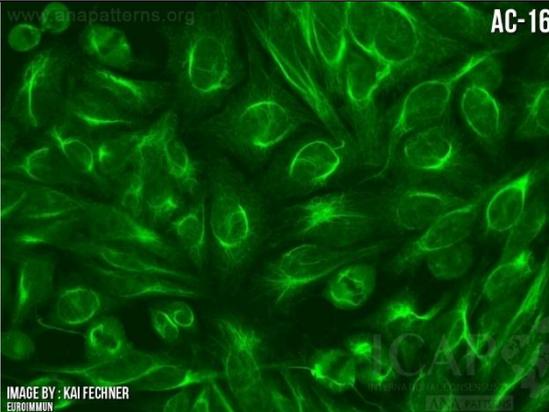
DESCRIPCIÓN	Fluorescencia difusa de todo el nucléolo, mientras que la placa de metafase no muestra tinción.		
AC-9	Cumply Nucleolar	Ninguna	 <p>Figura 13. Patrón ANAS AC-9</p>
DESCRIPCIÓN	Tinción irregular de los cuerpos de nucleolos y Cajal con una tinción pericromosómica en las placas metafásicas.		
AC-10	Nucleolar punteado	Nucleolar moteado	 <p>Figura 14. Patrón ANAS AC-10</p>
DESCRIPCIÓN	Granos distribuidos densamente pero distintos en los nucleolos de las células interfásicas. En las células en metafase, se pueden ver hasta 5 pares brillantes de las regiones organizadoras nucleolares (NOR) dentro del cuerpo de la cromatina. El citoplasma de las células mitóticas puede ser ligeramente positivo.		

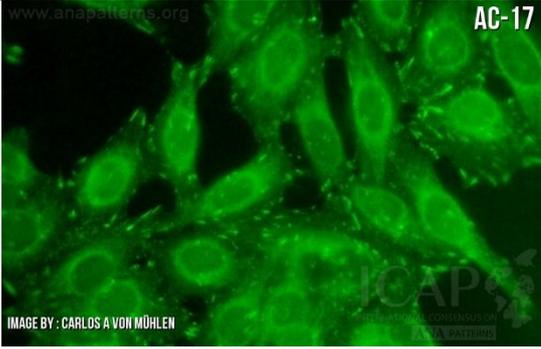
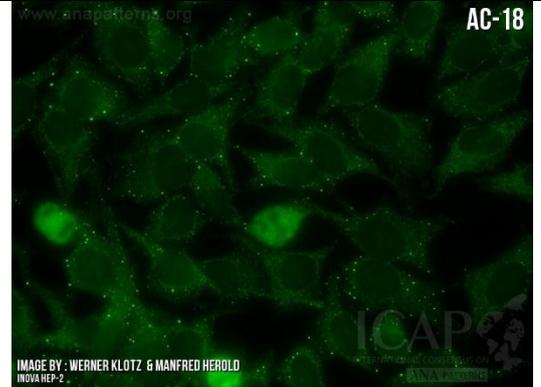
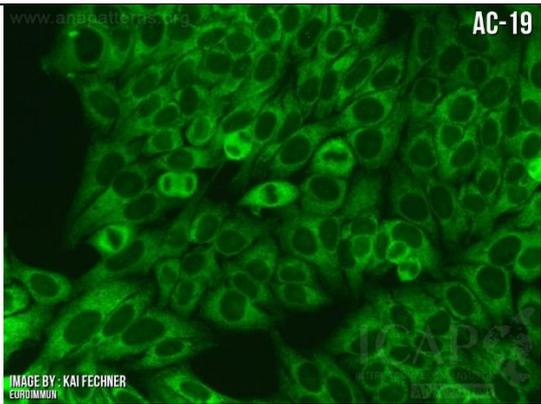
AC-11	Sobre nuclear liso	Borde nuclear, membrana nuclear membranosa	 <p>Figura 15. Patrón ANAS AC-11</p>
DESCRIPCIÓN	Tinción homogénea del núcleo con mayor intensidad en su borde externo y sin tinción en las placas de metafase y anafase de la cromatina. Hay una acentuación peculiar de la fluorescencia en los puntos donde las células adyacentes se tocan entre sí.		
AC-12	Sobre nuclear punteado	Poros de la membrana nuclear	 <p>Figura 16. Patrón ANAS AC-12</p>
DESCRIPCIÓN	La envoltura nuclear revela una tinción punteada en las células interfásicas, con acentuación de la fluorescencia en los puntos donde las células adyacentes se tocan entre sí. Sin tinción de las placas de metafase y anafase de la cromatina.		

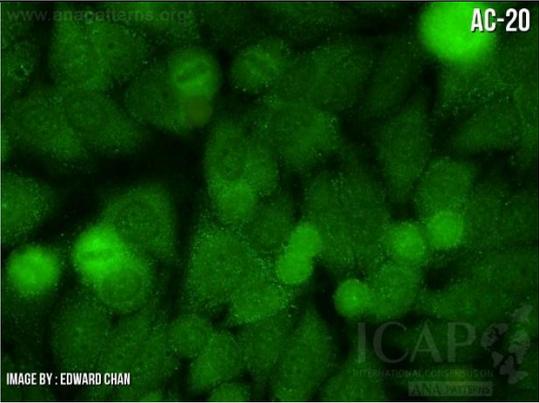
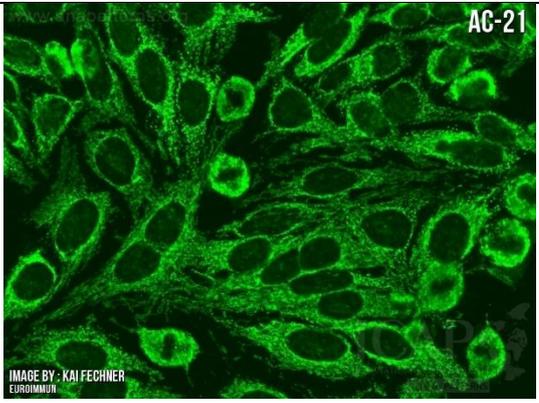
AC-13	Similar a PCNA	NINGUNA	 <p>Figura 17. Patrón ANAS AC-13</p>
DESCRIPCIÓN	<p>Tinción nucleoplasmática moteada pleomórfica, con variabilidad en tamaño y brillo de las motas. En la interfase, algunas células son negativas (fase G1), algunas están intensamente teñidas (fase S) y algunas presentan motas raras y dispersas con tinción nucleolar ocasional (fase S tardía y fase G2 temprana). Las células mitóticas no están teñidas.</p>		
AC-14	CENP-F-like	MSA-3, NSp-II	 <p>Figura 18. Patrón ANAS AC-14</p>
DESCRIPCIÓN	<p>Patrón moteado nuclear con sorprendente variabilidad en la intensidad con la tinción más fuerte en la fase G2 y la tinción más débil / negativa en G1. Los centrómeros son positivos solo en prometafase y metafase, revelando múltiples puntos pequeños y débiles alineados. Las células prometafase frecuentemente muestran una débil tinción de la envoltura nuclear. Durante la anafase y la telofase, algunos sueros muestran una intensa tinción en el anillo ubicado en la zona</p>		

	media (es decir, cuerpo medio, cuerpo del tallo) donde se produce la división de las células hijas. El citoplasma circundante de las células mitóticas está difusamente teñido.
--	---

Tabla 2. Caracterización de patrones citoplasmáticos de ANAS según el ICAP

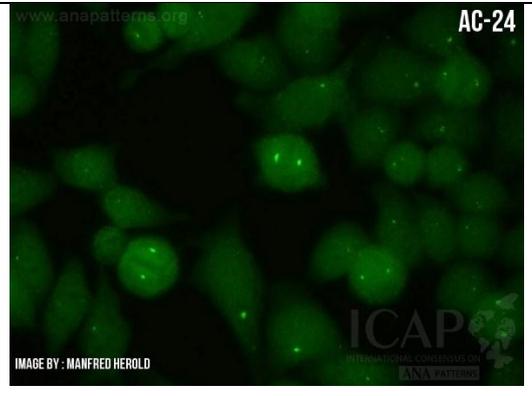
CÓDIGO	PATRÓN	SINÓNIMO	IMAGEN
AC-15	Citoplasmático fibrilar lineal	Como la actina	 <p>Figura 19. Patrón ANAS AC-15</p>
DESCRIPCIÓN	Este patrón se caracteriza por fibras cito esqueléticas decoradas, a veces con pequeños depósitos discontinuos. Las tinciones típicas muestran cables estriados de actina que abarcan el eje largo de las células.		
AC-16	Citoplasmático fibrilar filamentos o	Ninguna	 <p>Figura 20. Patrón ANAS AC-16</p>
DESCRIPCIÓN	Tinción de micro túbulos y filamentos intermedios que se extiendes desde el borde nuclear.		

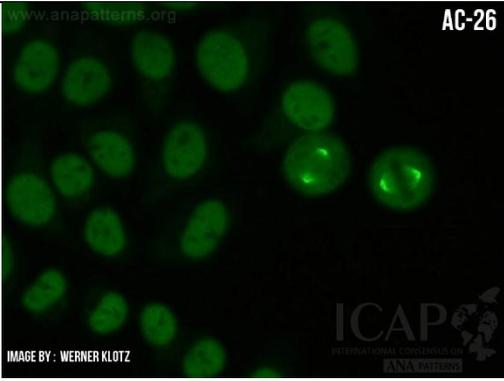
AC-17	Segmentar ia fibrilar citoplasmá tica	ninguna	 <p>Figura 21. Patrón ANAS AC-17</p>
DESCRIP- CIÓN	Decoración mejorada de segmentos cortos, cuerpos densos periódicos, a lo largo de las fibras de estrés.		
AC-18	Puntos discretos citoplasmá ticos /GW cuerpo- como	Cuerpo GW, cuerpo de procesam iento, lisosoma	 <p>Figura 22. Patrón ANAS AC-18</p>
DESCRIP- CIÓN	Tinción de cuerpos de GW en el citoplasma de células interfásicas con altos números en células S 7 G2 tardías.		
AC-19	Citoplasmá tico denso moteado	Homogén eo	 <p>Figura 23. Patrón ANAS AC-19</p>
DESCRIP- CIÓN	El patrón aparece turbio, casi homogéneo en todo el citoplasma.		

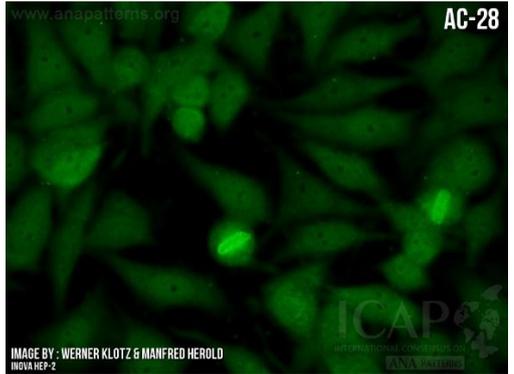
AC-20	Citoplasmático fino moteado	Moteado	 <p>Figura 24. Patrón ANAS AC-20</p>
DESCRIPCIÓN	Pequeñas manchas dispersas en el citoplasma, principalmente con fondo moteado fino homogéneo o denso.		
AC-21	Reticular citoplasmático / AMA	Similar a las mitocondrias	 <p>Figura 25. Patrón ANAS AC-21</p>
DESCRIPCIÓN	Tinción filamentososa granular gruesa que se extiende a lo largo del citoplasma.		
AC-22	Polar / Golgi like	Ninguna	 <p>Figura 26. Patrón ANAS AC-22</p>
DESCRIPCIÓN	Manchas perinucleares discontinuas moteadas o granulares discontinuadas con distribución polar en el citoplasma.		

AC-23	Varillas y anillos	Ninguna	 <p>Figura 27. Patrón ANAS AC-23</p>
DESCRIPCIÓN	Diferentes estructuras de varillas y anillos en el citoplasma de las células interfásicas. Algunas barras y anillos más pequeños también pueden depender del núcleo.		

Tabla 3. Caracterización de patrones mitóticos de ANAS según el ICAP

CÓDIGO	PATRÓN	SINÓNIMO	IMAGEN
AC-24	Centrosoma	Centriolos	 <p>Figura 28. Patrón ANAS AC-24</p>
DESCRIPCIÓN	Distintos centriolos (1-2/célula) en el citoplasma y en los polos del huso mitótico.		

AC-25	Fibras fusiformes	Ninguno	 <p>Figura 29. Patrón ANAS AC-25</p>
DESCRIPCIÓN	<p>Las fibras del huso entre los polos están teñidas en células mitóticas, asociadas con la decoración en forma de cono de los polos mitóticos. Las fibras del huso cubren patrones similares a NuMA y no NuMA. El patrón similar a NuMA ha asociado motas nucleares distintas. Solo los patrones que no son NuMA se muestran aquí mientras que los patrones similares a NuMA se muestran en el grupo similar a NuMA</p>		
AC-26	Como NuMA	MSA-1, centrophilin	 <p>Figura 30. Patrón ANAS AC-26</p>
DESCRIPCIÓN	<p>Manchas moteadas nucleares con fibras fusiformes.</p>		

AC-27	Puente intercelular	Cuerpo del tallo, midbody	 <p>Figura 31. Patrón ANAS AC-27</p>
DESCRIPCIÓN	Tinción del puente intercelular que conecta las células hijas al final de la división celular, pero antes de la separación celular.		
AC-28	Sobre cromosómico mitótico	Proteína de la cubierta cromosómica, antígeno de la célula en división, autoantígeno del cromosoma mitótico (MCA)	 <p>Figura 32. Patrón ANAS AC-28</p>
DESCRIPCIÓN	Coloración punteada de cromosomas en pro y metafase sin tinción de las células interfásicas.		

55

Imágenes tomadas de: International Consensus of ANA patterns. . [Internet] 2018 [Citado en septiembre 29 del 2018] Disponible en: <https://www.anapatterns.org/>

3.4 DFS70

Corresponde a una proteína de 70kDa también conocida como "Lens Epithelium Derived Growth factor" o "DNA binding transcription coactivator p75". Se denominó DFS-70 por el patrón identificado en IFI "Dense Fine Speckles 70".

La proteína "Lens Epithelium Derived Growth factor" LEDGFp75 fue caracterizada por tres grupos de investigación independientes y se identificó que p75 es el coactivador transcripcional de la proteína y como un factor de crecimiento para células epiteliales.^{56, 57}

Representa numerosas funciones fisiológicas, dentro de las que constan: servir como cofactor de replicación del virus VIH a través de su interacción con la integrasa viral, también promover la supervivencia de las células y mejorar la resistencia al estrés celular. Por estas características, algunos investigadores también lo plantean como "autoanticuerpo protector"

En los últimos años distintos investigadores, han propuesto a los anticuerpos Anti-DFS70 como marcadores biológicos útiles, para excluir a los pacientes con enfermedad autoinmune. Esta sugerencia principalmente se ha basado en la observación de que estos anticuerpos son más frecuentes en individuos sanos que en los pacientes con SARD.⁵⁸

Los Anti-DFS70 ocurren también en pacientes, con una variedad de condiciones inflamatorias crónicas: cistitis intersticial, dermatitis atópica, alopecia areata, enfermedad de Behcet, enfermedades oculares y pacientes con cáncer. Además es hallado en el 10% de individuos sanos. En un estudio, se han detectado anticuerpos Anti-DFS70 en el 11% de 597 trabajadores de los hospitales japoneses, pero en sólo alrededor del 2% de los pacientes con SARD. La causa de la baja prevalencia observada en SARD no es clara, sin embargo, incluyen factores demográficos, étnicos, influencia terapéutica y sin duda, el método utilizado para la detección de auto anticuerpos.⁵⁹

Estadísticamente, la mayor prevalencia de anticuerpos Anti-DFS70, ha sido reportada en pacientes con síndrome de Vogt-Harada (66,7%) y la dermatitis atópica (30%), seguido de los individuos aparentemente sanos (~ 10%), mientras que la prevalencia en la AR es significativamente inferior (~ 1%

-2%) y a diferencia de los resultados de ANAS que aumentan su positividad con la edad en individuos sanos, los Anti-DSF70 decrecen en esta circunstancia.⁶⁰

Las investigaciones sobre DFS70 han predominado en adultos. Están comenzando a realizar investigaciones para también tratar de establecer la prevalencia de Anti-DFS70.

En estados unidos, en asociación con diferentes universidades y hospitales de estados como California, Chicago, Houston, entre otros, desarrollaron un muestreo poblacional, donde incluían niños de diferentes edades, sanos y también con enfermedades reumáticas como, Lupus sistémico, Artritis idiopática juvenil, esclerodermia localizada y enfermedad del tejido conectivo. En este estudio la prevalencia general de Anti-DFS70 fue baja, pero tiene relación con el rango que se ha reportado en adultos que corresponde al 2-10%. El porcentaje de pacientes sanos que tuvieron Anti-DFS70 en este estudio fue de 4.5%. La diferencia de prevalencias de los resultados estuvo entre los pacientes sanos y pacientes con esclerodermia localizada. Es necesario seguir realizando estudios poblacionales sobre la prevalencia de Anti-DFS70; el artículo sugiere que es necesario clasificar con mayor criterio la población, incluyendo factores como raza, factores ambientales, atención demográfica, entre otros.⁶¹

La detección de Anti-DFS70 por IFI es frecuente con la utilización de la línea celular HEp-2 como sustrato. El Anti-DFS70 SE observa como un patrón moteado fino denso. La prevalencia de su imagen de fluorescencia, muestra una significativa variabilidad en cuanto a los resultados en células HEp-2, de diferentes marcas. Estas variaciones pueden ser atribuidas a la fijación de los sustratos celulares y las condiciones de cultivo, entre otros.⁶²Muestras con patrones moteados finos denso deben ser testeados para anti-DFS70 por un test confirmatorio y un ANASscreen conteniendo varios autoantígenos. Los pacientes con ANASscreen negativos y DSF-70 positivo presentan baja probabilidad de tener SARD. Los pacientes con ANAS positivo ya sea en combinación con un DSF-70 positivo o negativo resultan de una incrementada probabilidad de tener SARD.⁵

4. METODOLOGIA

Participantes en el proyecto.

En el presente macroproyecto de investigación, se contó con la participación de periodoncias, reumatólogos y bacteriólogos.

La estudiante de bacteriología participó en la ejecución de la determinación de los anticuerpos antinucleares por la técnica de inmunofluorescencia indirecta, selección y pareamiento de manera aleatoria de pacientes y controles. También en la generación de bases de datos, participación de análisis de estadísticos para lo cual estuvo en permanente acompañamiento, redacción de resultados y discusión final.

La clasificación clínica de los pacientes fue realizada exclusivamente por los médicos reumatólogos con base en los criterios internacionales referidos

Tipo y diseño general del estudio:

Estudio de corte transversal.

4.1 Población:

Individuos mayores de 18 años de edad y menores de 65 con familiares en primer grado de pacientes con artritis reumatoide y población sana.

4.1.1 Selección y tamaño de la muestra:

La selección de la muestra se efectuó por conveniencia entre la población de individuos mayores de 18 años familiares en primer grado de pacientes con artritis reumatoide y voluntarios sanos, todos ellos participantes del actual proyecto de Colciencias Convocatoria de Salud 2014.

4.1.2 Criterios de inclusión grupo control:

- Individuos mayores de 18 y menores de 65 años, que aceptaron participar en el estudio y que ofrecieron con cierta seguridad la posibilidad de un seguimiento razonable para los objetivos del estudio y que firmaron voluntariamente el formato de consentimiento informado.

4.1.3 Criterios de exclusión grupo control:

- Individuos con proceso infeccioso en curso o diagnóstico de neoplasia.
- Individuos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
- Individuos con discapacidad mayor, definida como clase funcional
- Individuos que se rehusaron a entrar al estudio y por tanto no firmaron el consentimiento informado.
- Individuos con dificultades para completar la información pertinente.
- Individuos que hubieran recibido antibióticos en los últimos 3 meses.

4.1.4 Criterios de inclusión familiares en primer grado:

Individuos mayores de 18 y menores de 65 años, que aceptaron participar en el estudio con consanguinidad en primera línea de pacientes con artritis reumatoide.

- Criterios de inclusión pacientes con Artritis Reumatoide: pacientes entre 18 y 65 años diagnosticados con artritis reumatoide según la clasificación del colegio americano de reumatología, que no presenten otra enfermedad autoinmune simultánea.¹⁰⁸ (ver anexo 1)
- Exclusión para familiares de Artritis Reumatoide:

Individuos con antecedentes de enfermedades crónicas inflamatorias conocidas (como Cistitis intersticial, dermatitis atópica, etc.), embarazo o lactancia, proceso infeccioso en curso, con diagnóstico de enfermedad autoinmune, pacientes que se rehúsen a firmar el consentimiento informado, cáncer, diabetes mellitus.

4.2 Definición de variables:

Tabla 4. Definición de Variables Demográficas, clínicas y serológicas para la población de estudio

VARIABLE	NATURALEZA	ESCALA	OPERACIONALIZACIÓN
----------	------------	--------	--------------------

EDAD	Cuantitativa	Razón	Edad en años en el momento de ingreso al estudio
SEXO	Discreta dicotómica	Nominal dicotómica	Atributos: masculino o femenino
ESTADO CIVIL	Discreta	Nominal	Casado Soltero Unión Libre Separado
NIVEL EDUCATIVO	Discreta	Ordinal	Nivel Educativo Primaria Bachillerato Universitario Técnico
CONSUMO DE CIGARRILLO	Discreta	Nominal	Fumador activo Exfumador Pasivo Sin contacto con cigarrillo
TIEMPO DE ENFERMEDAD	Continua	Intervalo	Tiempo transcurrido en años desde que se hizo el diagnóstico clínico por reumatólogo.
CONTEO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS	Continua	Razón	Número de articulaciones dolorosas al examen físico sobre un conteo total de 28 para los pacientes con AR
CONTEO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS	Continua	Razón	Número de articulaciones inflamadas al examen físico sobre un conteo total de 28 para los pacientes con AR

PCR	Continua	Razón	Valor de PCR ultrasensible realizado por quimioluminiscencia de la muestra tomado en el momento de ingreso del estudio
VSG	Continua	Razón	Valor de VSG tomado en el momento de ingreso del estudio
ANTI-CCP	Continua	Razón	Valor de Anti-CCP realizado por ELISA de la muestra tomado en el momento de ingreso del estudio
FACTOR REUMATOIDE	Continua	Razón	Valor de FR de la muestra tomado en el momento de ingreso del estudio
ANAS	Discreta	Nominal dicotómica	Presencia de PATRON ANAS en el SUERO del paciente por IFI
ANAS/DFS70	Continua	Razón	Valor de anti ANAS/DFS70 realizado por quimioluminiscencia de la muestra tomado en el momento de ingreso del estudio

4.3 Muestras: Se tomarán las muestras crioconservadas en la seroteca de la cohorte del Hospital Militar Central de Bogotá con diagnóstico de familiares en primer grado y pacientes sanos que hacen parte del proyecto actual Colciencias Convocatoria de salud 2014. Sólo muestras de suero se utilizarán para éste procedimiento. Suero hemolizado, lipémico o contaminado no fue usado por posibles interferencias con el test.

4.4 Pruebas de laboratorio:

Marcadores:

- Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)
- Proteína C Reactiva (PCR)
- Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados Cíclicos (Anti-CCP)
- Factor Reumatoide (FR)
 - Anticuerpos anti nucleares (ANAS y ANAS/DFS70)

4.4.1 Velocidad de sedimentación globular (VSG):

Medición de la velocidad Globular: (Test 1 THL Ali FAX®)

Se remitió al Instituto de Referencia Andino (IRA) para determinación de la VSG, se realizó por el método de Westergreen. En ésta técnica mide la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos en una hora, utilizando sangre anticoagulada que se introduce en una columna. La columna utilizada esta graduada hasta 100mm³ con un diámetro de 1mm. El resultado al finalizar la hora cronometrada, indica cuantos milímetros cúbicos se sedimentaron o asentaron los glóbulos rojos durante una hora (Piedras y col 2003). Valor de referencia:
Mujeres: 17-50 años (3-9mm/h), 50-60 años (4-14mm/h), >60 años (5-15mm/h).
Hombres: 17-50 años (1-7mm/h), 50-60 años (3-9mm/h), >60 años (2-10mm/h).

4.4.2 Proteína C Reactiva (PCR):

Medición de PCR ultrasensible: (Immulite DPC)

Se realizó por quimioluminiscencia, esta es definida como la emisión de luz asociada con la disipación de la energía con una sustancia electrónicamente excitada. Si los electrones de un componente luminiscente son estimulados por una luz en estado normal, estos dan energía en forma de luz cuando ellos regresan al estado basal. El resultado final será en mg/L. Valor de referencia: ≤ 3 mg/L (negativo).

4.4.3 Anticuerpos Anti Péptidos Citrulinados cíclicos (Anti-CCP):

Cuantificación de Anticuerpos Anti Citrulinado por ELISA:

Se utilizó para la medición cuantitativa de IgG/IgA contra péptido citrulinado en suero un sistema ELISA tipo sándwich (INNOVA).

La molécula que se investigó presente en la muestra de suero, se unió a los anticuerpos absorbidos en la placa; Los anticuerpos unidos al péptido citrulinado reaccionaron con un complejo IgG unido a peroxidasa de rábano, se adicionó el sustrato respectivo y el color obtenido fue proporcional a la cantidad de anticuerpos anti CCP que presentó la muestra. El resultado final será en Unidades ELISA/mL. Valor de referencia: < 20 EU (negativo).

4.4.4 Factor Reumatoide (FR):

Medición de Factor Reumatoide IgM (Spinreactref 110705)

Se midió por técnica de turbidimetría cinética, se detectó la parte de la luz que es residual posterior al choque de ella en una variedad de ángulos. Al suero del paciente se le agregó un anticuerpo dirigido contra el factor reumatoide el cual en caso positivo formó un agregado sobre el cual un láser detectará y generará dispersión de la luz, la cual fue cuantificada e informada en UI/mL y se consideró positivos resultados superiores a 20 U

4.4.5 Determinación de ANAS y ANAS/DFS70:

IFI test para determinaciones cuantitativas y cualitativas de ANASImmuGlo™HEp-2 / DFS70 Knock-out (Immco diagnostics Ref: 1108)

La determinación de ANAS se realizará mediante técnica de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), utilizando como sustrato HEp-2cells / DFS70 KO Slide. Para su adecuada conservación los kits de ANAS se mantendrán almacenados a una temperatura de 2 a 8°C, acuerdo recomendaciones del fabricante.

El suero de los pacientes se hará reaccionar sobre las láminas con el sustrato HEp-2, se realizaran tres diluciones para el tamizaje: 1/80, 1/160 y 1/320siendo positivas aquellas con fluorescencia a partir de éste título. Cada test será corrido con sus respectivos controles Positivos y Negativos.

Los patrones observables en el sustrato HEp-2 incluyen:

- Homogéneo: todo el interior del núcleo fluorescente con un patrón difuso.
- : la membrana nuclear se resalta más intensamente como un fino patrón linear.
- Membranoso: Con disminución de la intensidad de la tinción alrededor del nucleoplasma del centro de los núcleos.
- Moteado: discreta fluorescencia de fina a gruesa a través del núcleo.
- Nucleolar: los nucléolos se tiñen como múltiples cuerpos sólidos dentro del núcleo.
- Centrómero: grandes manchas de número finito. El antígeno reactivo es segregado con los cromosomas condensados en células bajo mitosis.
- Granular fino denso en el nucleoplasma de la interfase celular, típicamente excluyendo los nucléolos con una tinción brillante de los cromosomas en fase celular mitótica

4.5 Plan de análisis:

Se realizará un estudio de corte transversal con componente analítico entre una cohorte de pacientes mayores de 18 y menores de 65 años con diagnóstico confirmado de familiares en primer grado e individuos sanos, que están participando en el proyecto actual Colciencias Convocatoria de salud 2014, con el fin de determinar el perfil de ANAS-IFI y ANAS/DFS70 y su asociación con el estado de salud, para lo cual se tomarán muestras crioconservadas en la seroteca, siendo sometidas inicialmente a un proceso de descongelado y posterior determinación de anticuerpos, ANAS/DFS70 en sustrato HEp-2/DFS70 Knockout IFI.

Se establecerán las frecuencias absolutas y relativas para cada variable, medida de tendencia central y dispersión para cada indicador clínico para cada diagnóstico. Se utilizarán Pruebas Chi-cuadrado y/o Exacta de Fisher para determinar la asociación entre variables de investigación y se compararon los grupos entre sí por prueba de ANOVA. Se establecieron asociaciones con Parámetros de actividad clínica y autoanticuerpos.

Este modelo será de población variable familiares de AR y controles y recogerá los parámetros más relevantes de la dinámica AR con base en las variables demográficas, clínicas y articulares. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 13.0 para Windows. Todos los análisis se harán con un nivel de significancia del 5 %.

5. RESULTADOS

5.1 Descripción y comparación de los grupos evaluados:

Para cumplir con los objetivos propuestos teniendo en cuenta la diferencia de la variable de edad en los grupos de FDR y ARt se realizaron análisis independientes comparando con grupos control pareados estrictamente por sexo y edad. Comenzamos por describir los resultados de:

5.1.1 Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control

Frente a los resultados demográficos del grupo poblacional correspondiente a los “familiares de primer grado de pacientes con AR-FDR” se registra un promedio de edad en años de 38.84 ± 12.47 , con predominio del sexo femenino en un 71.4%. Ver tabla 5.

Al evaluar el contacto con el cigarrillo de los individuos estudiados, los individuos FDR en un 14.3% indicaron que eran fumadores activos a diferencia de los individuos CTRL que registraron una frecuencia más baja de 11.7%. Por otro lado un 74.0% de los CTRL indicaron que habían sido fumadores y en individuos FDR el 64.9%. En la determinación de si los sujetos son fumadores pasivos o no, entre los grupos de CTRL y FDR no se encontró una diferencia significativa. Tabla 5

En cuanto a la actividad económica de todos los sujetos evaluados de estos dos grupos, hay una diferencia significativa ($p=0.001$). Se encontró que los FDR en un 24.4% se dedicaban a la actividad del hogar a diferencia de CTRL donde solo el 9.1% se dedicaba a esa misma actividad. La actividad económica que prevaleció en los pacientes CTRL fue la de empleados (80.5%).

El tipo de vivienda de los dos grupos fue muy similar, predominando la vivienda propia con un porcentaje de CTRL en un 59.7% y FDR 58.4%, teniendo menos frecuencia de individuos que vivían en alojamiento común. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis del estado civil de todos los individuos se observa una frecuencia relativa entre individuos casados y solteros de los dos grupos (35.1% y 42.9% en CTRL y 41.6% y 37.7% en FDR), y en cuanto al nivel de estudios de

la población, en los dos grupos hubo un mayor registro de individuos con estudios universitarios (44.2% y 42.9% respectivamente).Tabla 5

Tabla 5. Comparación de variables socio-demográficas entre grupo de familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control

		DX				valor p
		CTRL		FDR		
Edad media ± DS		38,84 ± 12,47				
		n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
Grupo Etario	Menor a 30 años	23	29.9%	24	31.2%	0.997
	30-40 años	20	26.0%	19	24.7%	
	40-50 años	18	23.4%	18	23.4%	
	Mayor a 50 años	16	20.8%	16	20.8%	
Sexo	Masculino	22	28.6%	22	28.6%	0.725
	Femenino	55	71.4%	55	71.4%	
Fuma	No	68	88.3%	66	85.7%	0.632
	Si	9	11.7%	11	14.3%	
Fumo	No	57	74.0%	50	64.9%	0.221
	Si	20	26.0%	27	35.1%	
Fumador pasivo	No	65	84.4%	64	83.1%	0.827
	Si	12	15.6%	13	16.9%	
Actividad económica	Hogar	7	9.1%	18	23.4%	0.001
	Independiente	3	3.9%	7	9.1%	
	Empleado	62	80.5%	37	48.1%	0.973
	Pensionado	1	1.3%	5	6.5%	
	Estudiante	4	5.2%	10	13.0%	
	Propia	46	59.7%	45	58.4%	0.973

Tipo de Vivienda	Arrendada	20	26.0%	20	26.0%	
	Común	11	14.3%	12	15.6%	
Estado civil	Casado	27	35.1%	32	41.6%	0,171
	Soltero	33	42.9%	29	37.7%	
	Viudo	0	0.0%	4	5.2%	
	Unión libre	16	20.8%	10	13.0%	
	Separado	1	1.3%	2	2.6%	
Nivel de Estudios	Primaria	8	10.4%	7	9.1%	0.422
	Bachillerato	16	20.8%	24	31.2%	
	Técnico	19	24.7%	13	16.9%	
	Universitario	34	44.2%	33	42.9%	

En la tabla 6 se describen variables clínicas de los individuos, analizando el IMC, diagnóstico de enfermedad periodontal y articulaciones dolorosas e inflamadas.

Entre individuos FDR y CTRL hay una diferencia significativa $p= 0.054$ al comparar la variable de enfermedad periodontal. Se observa mayor presencia de la enfermedad en individuos FDR con un 76.6% a diferencia del grupo CTRL que registro un porcentaje de 62.3%.

El IMC de los individuos del grupo CTRL indica un promedio de 24 ± 3.70 , inferior que al índice de los individuos FDR quienes tuvieron un promedio de 25.32 ± 4.12 , con diferencia significativa $p= 0.039$ Tabla 6. El porcentaje correspondiente a pacientes con sobrepeso en el grupo FDR es de 36.4% mientras que el grupo CTRL solo registra un 26.0% y en cuanto a los índices de obesidad de 16.9% y CTRL 7.8%, respectivamente.

Se realizaron pruebas de laboratorio relacionadas y evaluación clínica para descartar compromiso articular considerando que los dos grupos de sujetos se categorizaron como sanos. Al realizar el conteo de articulaciones dolorosas y articulaciones inflamadas en los dos grupos, muestra una diferencia significativa el número de articulaciones dolorosas $p= 0.020$, predominando los individuos con articulaciones dolorosas (29.9%) en el grupo de FDR. No se observaron

diferencias significativas en los resultados en marcadores de inflamación y auto anticuerpos.

Tabla 6. Comparación de variables clínicas reumatológicas y periodontales entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control

		DX				valor p
		CTRL		FDR		
		n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
Diagnóstico Periodontal	No	29	37.7%	18	23.4%	0.050
	Si	48	62.3%	59	76.6%	
Comorbilidad	No	53	68.8%	47	61.0%	0.311
	Si	24	31.2%	30	39.0%	
IMC(índice de masa corporal)	Normal	51	66.2%	36	46.8%	0,039
	Sobrepeso	20	26.0%	28	36.4%	
	Obesidad	6	7.8%	13	16.9%	
Articulaciones Dolorosas	No	66	85.7%	54	70.1%	0,020
	Si	11	14.3%	23	29.9%	
Articulaciones inflamadas	No	74	96.1%	70	90.9%	0,191
	Si	3	3.9%	7	9.1%	

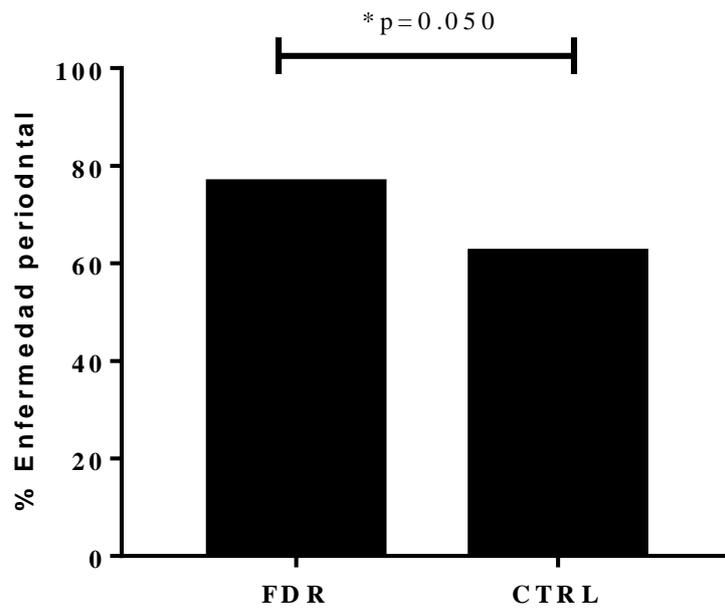


Figura 33. Comparación entre la presencia de enfermedad periodontal entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control. * $p < 0.05$ significativo por prueba de χ^2

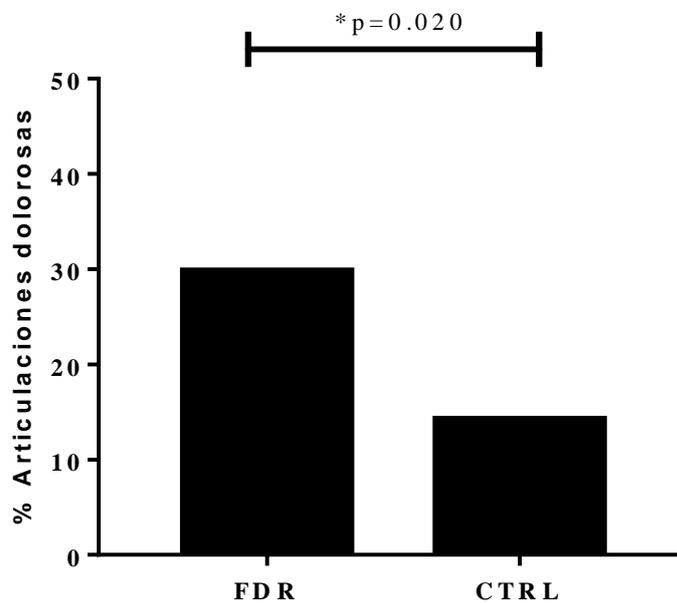


Figura 34. Comparación la presencia de articulaciones dolorosas entre FDR y su grupo control. * $p < 0.05$ significativo por prueba de χ^2

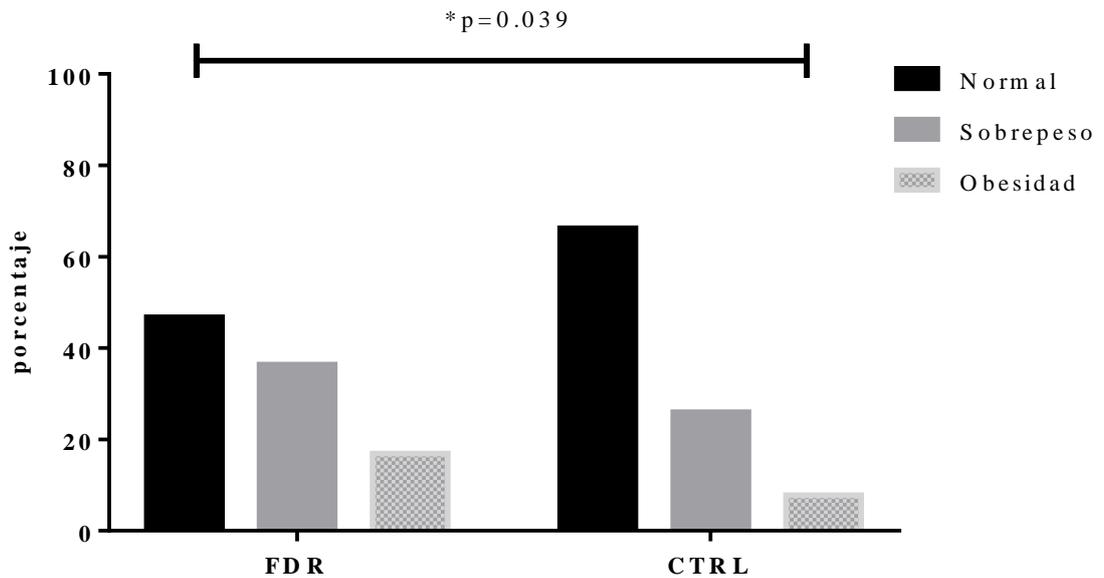


Figura 35. Comparación de escalas de índice de masa corporal entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control. * $p < 0.05$ significativo por prueba de χ^2

La prueba VSG se presentó con niveles por debajo de 20mm/h en un 84.4% en CTRL y 88.3% en FDR. La PCR fue menor de 3mg/L con 61.0% para FDR y 67.5% para CTRL. Alrededor del 10% de los individuos registraron valores superiores a 9 mg/L. La prueba de FR fue negativa en la mayoría de los sujetos en los dos grupos, donde registraron resultados iguales (94.8% del total de los individuos fueron negativos tanto para FDR como para CTRL). De igual forma que el FR, los resultados de Anti- CCP en los individuos fue negativo en su mayoría (94.8% para CTRL y 93.5% FDR) sin diferencias significativas para ninguna de las comparaciones anteriores. Ver tabla 7

Tabla 7. Comparación de variables serológicas y periodontales entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control

	DX				valor p
	CTRL		FDR		
	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	

VGS (Velocidad de sedimentación globular)	≤20	68	88.3%	65	84.4%	0.481
	>20	9	11.7%	12	15.6%	
PCR (proteína C reactiva)	Negativo	52	67.5%	47	61.0%	0.521
	Positivo	15	19.5%	21	27.3%	
	Positivo alto	10	13.0%	9	11.7%	
FR (Factor Reumatoide)	Negativo	73	94.8%	73	94.8%	0,264
	Positivo	4	5.2%	2	2.6%	
	Positivo alto	0	0.0%	2	2.6%	
Anti-CCP IgG/IgA (Anticuerpos Antipeptido Citrulinado Cíclico)	Negativo	73	94.8%	72	93.5%	0,547
	Positivo	3	3.9%	2	2.6%	
	Positivo alto	1	1.3%	3	3.9%	

En cuanto a las variables de pruebas de laboratorio estudiadas en cada individuo, los valores de FR y Anti-CCP registraron el mismo valor de la mediana (10,00 para FR y 7,81 para Anti-CCP), en un intervalo de 10-10 para FR y 7,81-7,81 en Anti CCP.

Para las variables de VSG y PCR se observó un valor de mediana más alto para el grupo de FDR frente al grupo CTRL. Ver tabla 7.1

Tabla 7.1 Comparación de variables serológicas y periodontales entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control

	CTRL		FDR	
	Mediana	IQR	Mediana	IQR
VSG	5,00	(2,0-12,0)	7,00	(2-15)
PCR	1,68	(0,6-4,9)	2,12	(1,09-5,27)
FR	10,00	(10,0-10,0)	10,00	(10-10)
Anti-CCP IgG/IgA	7,81	(7,81-7,81)	7,81	(7,81-8)

5.1.2 Grupo de Artritis Reumatoide y controles

En cuanto a los resultados demográficos del grupo poblacional correspondiente a los “pacientes con AR-ARt y su grupo control” se registró un promedio de edad de 46.07 ± 10.02 , con predominio del sexo femenino en un 80.5%. Ver tabla 8.

En el análisis de sus variables demográficas, era necesario establecer el contacto y la relación de los individuos con el cigarrillo. De los pacientes con ARt solo el 9.8% señaló que fuera fumador activo, mientras en el grupo CTRL 12.2% de los individuos. Se observa un porcentaje más alto frente a la categoría de los pacientes que manifestaron antecedente de consumo de cigarrillo, en el grupo de ART 29.3% y en CTRL 22.0% del total de los individuos fueron fumadores. Finalmente, se encontró que en el grupo de ARt el 9.8% fue fumador pasivo y en CTRL el 14.6%. Ver tabla 8.

Económicamente hubo una diferencia significativa entre los dos grupos $p=0.009$. En los dos grupos predominó la actividad económica de empleado pero con diferencia de porcentaje (78.0% CTRL y 53.7% ART). En el grupo de individuos ART la actividad del hogar fue de 36.6%. Un 7.3% de los individuos de ART indicaron ser pensionados. No se presentó diferencia significativa en cuanto al tipo de vivienda del total de los individuos. Ver tabla 8.

Se observó una diferencia significativa frente al estado civil del total de los individuos $p= 0.032$. El 70.7% de los pacientes ARt estaban casados mientras que en el grupo CTRL solo el 48.8%. El nivel de estudios de los dos grupos no presento diferencia significativa, en los dos grupos prevalecieron los individuos con estudios universitarios (41.5% ARt y 36.6% CTRL). Tabla 8.

La diferencia de la mayoría de las variables clínicas y de laboratorio fue significativa, lo que era de esperarse ya que un grupo de individuos estaban diagnosticados con ARt y los demás eran pacientes sanos. Tabla 8.

Tabla 8. Comparación de variables socio-demográficas entre grupo de individuos ARt y su grupo control

		DX				valor p
		CTRL		ARt		
		n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
Grupo Etario	Menor a 30 años	2	4.9%	2	4.9%	1,000
	30-40 años	13	31.7%	13	31.7%	
	40-50 años	12	29.3%	12	29.3%	
	Mayor a 50 años	14	34.1%	14	34.1%	
Sexo	Masculino	8	19.5%	8	19.5%	0.775
	Femenino	33	80.5%	33	80.5%	
Fuma	No	36	87.8%	37	90.2%	0,724
	Si	5	12.2%	4	9.8%	
Fumo	No	32	78.0%	29	70.7%	0.448
	Si	9	22.0%	12	29.3%	
Fumador pasivo	No	35	85.4%	37	90.2%	0,500
	Si	6	14.6%	4	9.8%	

Actividad económica	Hogar	6	14.6%	15	36.6%	0.009
	Independiente	1	2.4%	1	2.4%	
	Empleado	32	78.0%	22	53.7%	
	Pensionado	0	0.0%	3	7.3%	
	Estudiante	2	4.9%	0	0.0%	
Tipo de Vivienda	Propia	25	61.0%	27	65.9%	0,853
	Arrendada	13	31.7%	12	29.3%	
	Común	3	7.3%	2	4.9%	
Estado civil	Casado	20	48.8%	29	70.7%	0.032
	Soltero	11	26.8%	7	17.1%	
	Viudo	1	2.4%	1	2.4%	
	Unión libre	9	22.0%	2	4.9%	
	Separado	0	0.0%	2	4.9%	
Nivel de Estudios	primaria	3	7.3%	6	14.6%	0,274
	Bachillerato	10	24.4%	12	29.3%	
	Técnico	13	31.7%	6	14.6%	
	Universitario	15	36.6%	17	41.5%	

Sin embargo, la comparación en el Diagnóstico de enfermedad periodontal no mostro diferencia significativa entre los dos grupos. Para ART se diagnosticó con enfermedad periodontal al 63.4% de los individuos y en el grupo CTRL el 61.0%. Y para el IMC predomino el porcentaje de individuos que no tenían sobrepeso u obesidad en los dos grupos. (51.2% ART y 65.9% CTRL).

El conteo de articulaciones dolorosas para los sujetos ART fue superior a 1 articulación dolorosa en un 70.7%, siendo más bajo el porcentaje de individuos que presentaron articulaciones inflamadas (51.2%).

5.2 Resultados por Objetivo

- Establecer la frecuencia de ANAS/DFS70 en pacientes con artritis reumatoide temprana, familiares en riesgo y población sana.

En la tabla 9 se observa el número de pacientes que presentaron ANAS positivos con su correspondiente control. El 22.1% de los individuos FDR y el 23.4% del grupo CTRL mostraron positividad para ANAS, en estos resultados predominaron los patrones correspondientes a granular fino y citoplasmático.

Tabla 9. Comparación de resultados de ANAS positivos y los diferentes patrones observados entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control

		DX			
		CTRL		FDR	
		n=77	Frecuencia (%)	n=77	Frecuencia (%)
ANAS(IFI)	POSITIVO	18	23,4%	17	22,1%
ANAS TITULO 1/80(IFI)	POSITIVO	18	23,4%	17	22,1%
ANAS TITULO 1/320(IFI)	POSITIVO	12	15,6%	6	7,8%
PATRONES	NEGATIVO	59	76,6%	60	77,9%
	GRANULAR FINO	5	6,5%	4	5,2%
	GRANULAR GRUESO	3	3,9%	1	1,3%
	HOMOGENEO	0	0,0%	2	2,6%
	NUCLEOLAR	3	3,9%	3	3,9%
	CITOPLASMATICO	6	7,8%	5	6,5%
	CENTROMERO	0	0,0%	1	1,3%
	GRANULAR FINO DENSO	1	1,3%	1	1,3%

DFS70(IFI)	POSITIVO	1	1,3%	1	1,3%
------------	----------	---	------	---	------

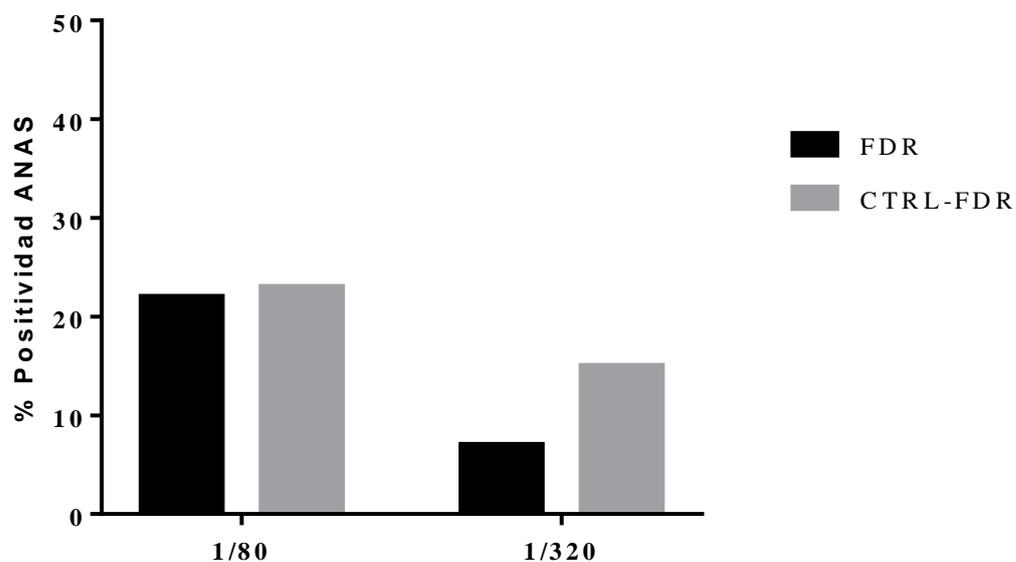


Figura 36. Frecuencia de títulos positivos de ANAS FDR y Controles.

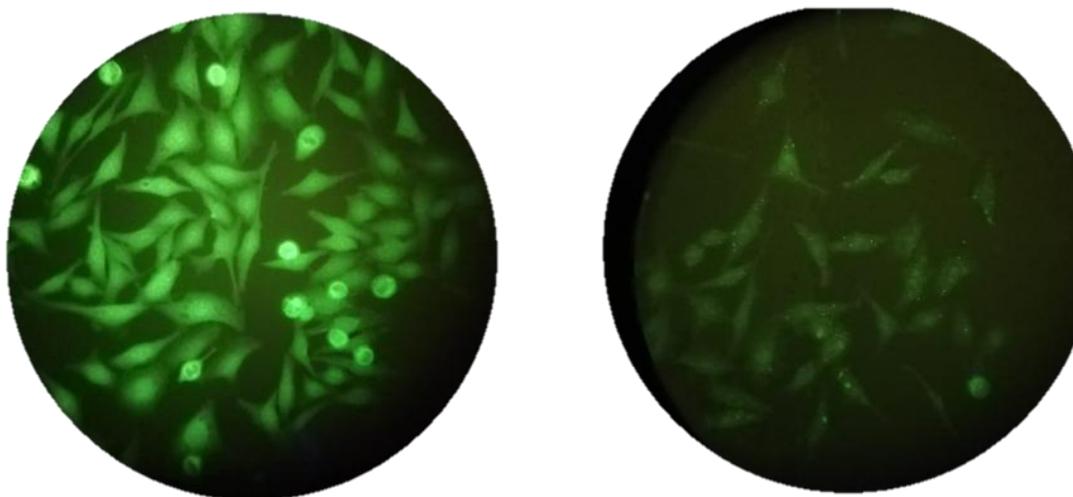


Figura 37. Patrón citoplasmático dilución 1/80 ANAS IFI, observado de la muestra de un

individuo estudiado del grupo control de FDR.

Figura 38. Patrón granular fino dilución 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo control de FDR.

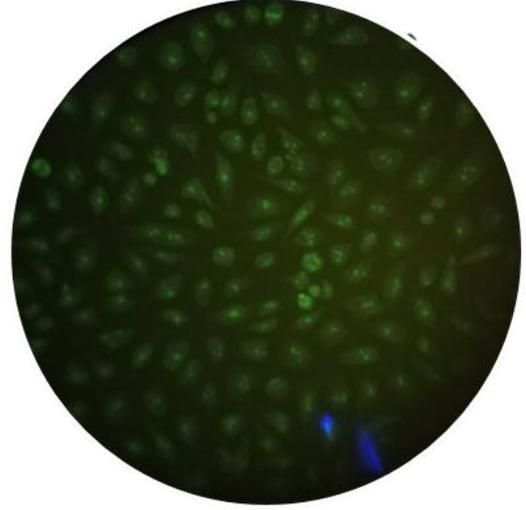


Figura 39. Patrón homogéneo 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo control de FDR.

Figura 40. Patrón nucleolar 1/320 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo FDR.

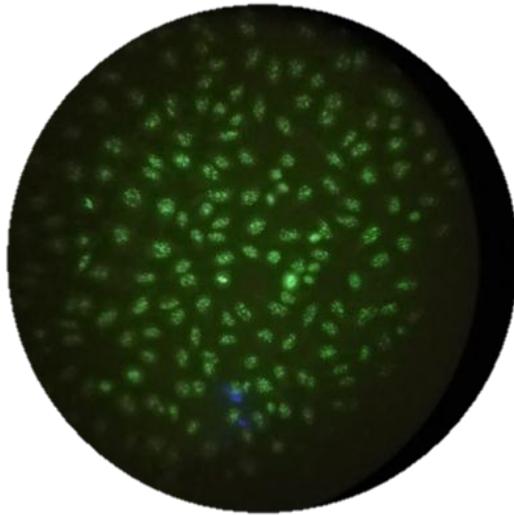


Figura 41. Patrón centrómero dilución 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo del grupo FDR.

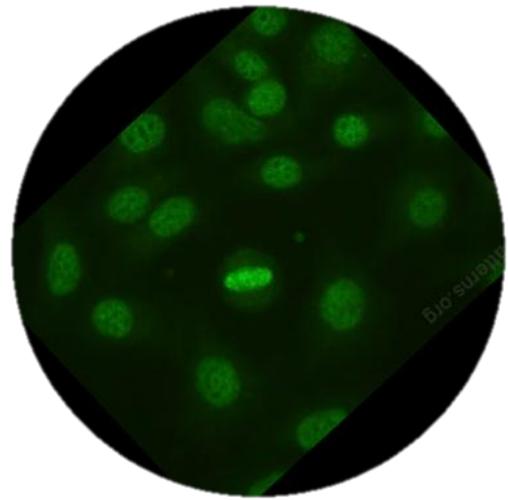


Figura 42. Patrón moteado fino denso (DFS70) 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo del grupo FDR.

En la tabla 10 se observa el número de pacientes que presentaron ANAS positivos tanto de ARt como del grupo control. Era de esperarse que hubiera diferencias en todas las variables entre los dos grupos (el número de individuos con ANAS positivos y los títulos a los que estos se observaron).

En pacientes ARt el 36.6% presentó positividad para ANAS y el 17.1% de estos ANAS positivos, mantuvieron su visualización hasta la dilución 1/320. Mientras que del 14.6% de los ANAS positivos en los individuos CTRL, el 95.1% pierde su visualización a la dilución 1/320.

Al comparar el tipo de patrón en los ANAS observado entre los grupos de individuos se encontró diferencia significativa $p= 0.009$, dado que los ANAS positivos en CTRL correspondieron al patrón granular fino; mientras que en los resultados de ARt se observa mayor diversidad de patrones observados, entre los que se encuentran granular fino, granular grueso, homogéneo y citoplasmático.

Tabla 10. Comparación de resultados de ANAS positivos y los diferentes patrones observados entre individuos ARt y su grupo control

		DX			
		CTRL		ARt	
		n=41	Frecuencia (%)	n=41	Frecuencia (%)
ANAS (IFI)	POSITIVO	6	14,6%	15	36,6%
ANAS TITULO 1/80 (IFI)	POSITIVO	6	14,6%	15	36,6%
ANAS TITULO 1/320 (IFI)	POSITIVO	2	4,9%	7	17,1%
PATRONES	NEGATIVO	35	85,4%	26	63,4%
	GRANULAR FINO	4	9,8%	6	14,6%
	GRANULAR GRUESO	0	0,0%	4	9,8%
	HOMOGENEO	0	0,0%	1	2,4%
	NUCLEOLAR	0	0,0%	4	9,8%
	CITOPLASMATICO	2	4,9%	0	0,0%
	CENTROMERO	2	4,9%	0	0,0%
	DFS70 (IFI)	2	4,9%	0	0,0%

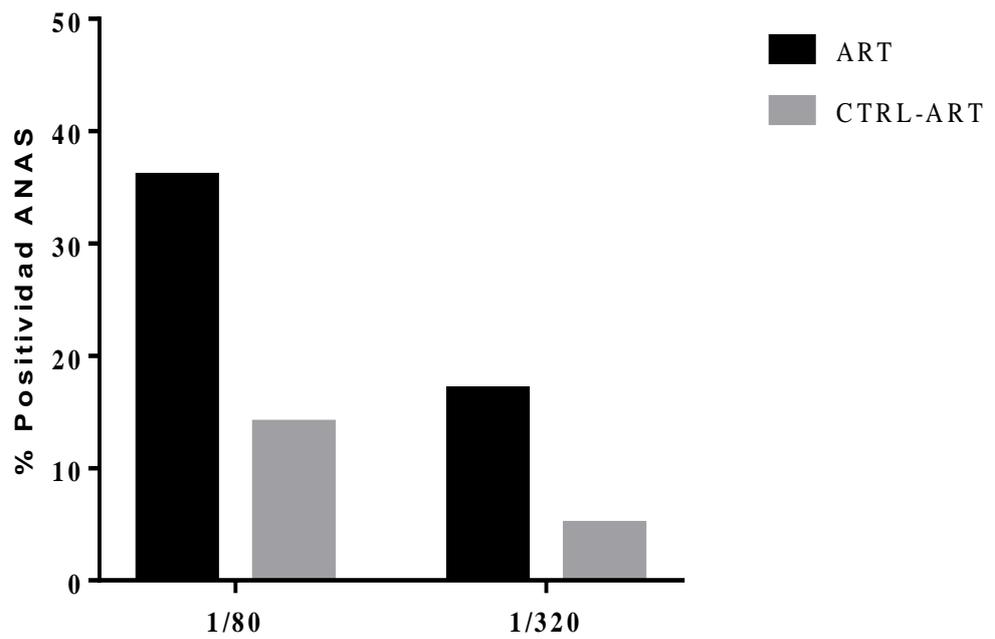


Figura 43. Frecuencia de títulos positivos de ANAS ART y Controles.



Figura 44. Patrón moteado fino denso (DFS70) 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo del grupo control de ART.

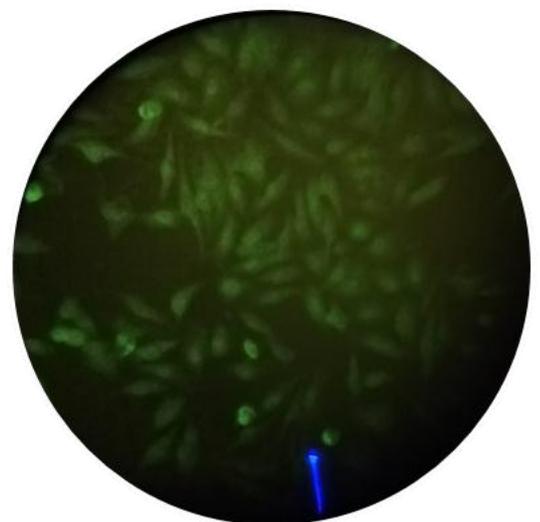


Figura 45. Patrón granular grueso dilución 1/320 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo ART.

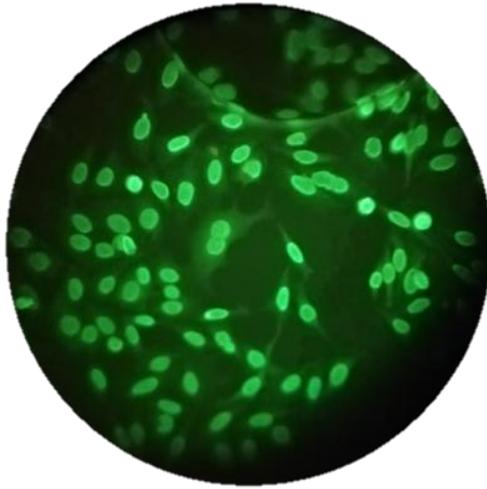


Figura 46. Patrón homogéneo dilución 1/80 ANAS IFI, resultado de un individuo del grupo ART.

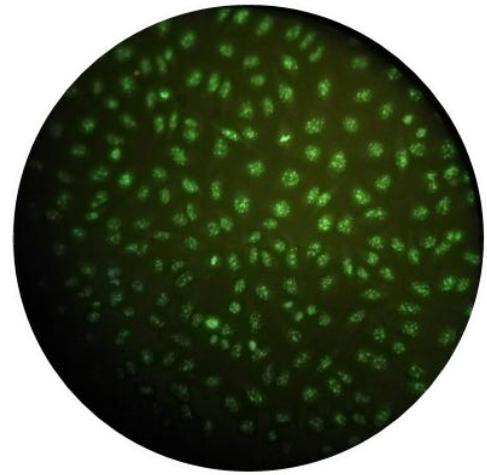


Figura 47. Patrón nucleolar dilución 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo ART.

En cuanto al patrón de interés correspondiente al moteado fino denso (ANAS/DFS70), solo cuatro individuos registraron este patrón. Tres individuos del grupo control y uno del grupo FDR, por lo tanto no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Ver tablas 6 y 7.

En conclusión el patrón DFS70 en el grupo de FDR se detectó en el 1.3%(n=1), en el grupo de ART 0%(n=0) y en sujetos sanos se presentó en 2.56% (n=3).

- Describir las características demográficas, manifestaciones clínicas, articulares y de laboratorio de los individuos con ANAS/DFS70 según

diagnóstico.

Las características de los 4 individuos donde se identificó la presencia de auto anticuerpos ANAS/DFS70 corresponden: correspondientes a un solo sujeto con riesgo consanguinidad y 3 del grupo control sano

-Individuo correspondiente al grupo FDR: mujer de 32 años, con nivel de estudios universitario, 1.60 metros de estatura y peso de 65kg con un IMC de 25.39 correspondiente a sobrepeso. Sin enfermedad periodontal ni comorbilidades. No reportó antecedente y consumo activo de cigarrillo. Los valores de VSG, PCR, FR y Anti-CCP fueron normales y negativos respectivamente. No presento clínica articular y el reporte de ANAS fue positivo a título 1/80.

-Individuo control para el grupo de FDR: mujer de 54 años, empleada, con nivel de estudios hasta básica primaria. Se le diagnostico enfermedad periodontal y como comorbilidad, 1.56 metros de estatura y peso de 58kg con un IMC de 23.83. No indico antecedentes o consumo de cigarrillo. Los valores de VSG, PCR, FR y Anti-CCP fueron normales y negativos. Tuvo un número total de cero articulaciones dolorosas o inflamadas y el reporte de ANAS fue positivo hasta el titulo 1/320.

-Individuo 1 del grupo control ART: Mujer de 32 años, estatura de 1.52 metros y peso de 60kg con un IMC de 25.97. Se le diagnosticó enfermedad periodontal, con antecedente de consumo de cigarrillo. Los valores de VSG, PCR, FR y Anti-CCP fueron normales. Tuvo un número total de cero articulaciones dolorosas o inflamadas y el reporte de ANAS fue positivo solo en 1/80.

-Individuo 2 del grupo control de ARt: mujer de 53 años, estatura de 1.55 metros y peso de 57kg con un IMC de 23.73. Se le diagnostico enfermedad periodontal. Los valores de VSG, PCR, FR y Anti-CCP fueron normales. Tuvo un número total de cero articulaciones dolorosas o inflamadas y el reporte de ANAS fue positivo hasta el titulo 1/320.

- Determinar los patrones más frecuentes de ANAS en los pacientes con

artritis reumatoide temprana, familiares en riesgo y población sana según edad y sexo.

ANAS en FDR

Como se ha descrito anteriormente, de 77 individuos del grupo FDR el 22% presentó patrones de ANAS mediante IFI.

Las observaciones de estos patrones predominó en las mujeres, especialmente en las que cursaban más de los 50 años. Curiosamente, en los resultados encontrados para ANAS positivos en hombres, predominó en el grupo más joven (menores a 30 años). Y el número más bajo de individuos ANAS positivos fue de individuos entre 40-50 años. Ver tabla 11

Frente a los títulos de ANAS mediante IFI la mayoría de los individuos fueron positivos hasta al título 1/320. En el grupo de mujeres que cursan más de los 50 años se observó que el 60% de los individuos ANAS positivo registraron títulos 1/320. En el grupo de individuos menores a 30 años, un hombre y una mujer registró títulos 1/320 para ANAS IFI, mientras que para los individuos entre 30 y 40 años solo un hombre alcanzó el mismo título. Para el grupo etario de 40-50 años ningún individuo presentó títulos 1/320.

De los patrones observados de ANAS IFI en los individuos FDR, para los individuos que tienen menos de 30 años, predominó el patrón nucleolar, siendo positivo en dos mujeres, una lo registró hasta el título 1/320 y la otra mujer solo 1/80. Para el grupo de individuos entre 30-40 años predominó el patrón citoplasmático (2 mujeres). Los individuos entre 40-50 años, presentaron el patrón nucleolar y citoplasmático (1 individuo en cada patrón). Para los individuos que cursan más de 50 años, predominó la observación del patrón granular fino.

El patrón DFS70 fue observado en un individuo del grupo FDR, este está en el grupo etario de entre 30 y 40 años, fue observado a título 1/80.

Tabla 11. Comparación patrones más frecuentes de ANAS según edad y sexo en el grupo de familiares en primer grado de consanguinidad-FDR.

FDR n=77	GRUPOS ETARIOS	
----------	----------------	--

		<30 años n=5(%)	30-40 años n=5(%)	40-50 años n=2(%)	>50 años n=5(%)	Total n
ANAS (IFI)	Mujer	3(60%)	4(80%)	2(100%)	5(100%)	14
	Hombre	2(40%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	3
ANAS TITULO 1/80 (IFI)	Mujer	3(60%)	4(80%)	2(100%)	5(100%)	14
	Hombre	2(40%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	3
ANAS TITULO 1/320 (IFI)	Mujer	1(50%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	4
	Hombre	1(50%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	2
GRANULAR FINO	Mujer	0(0%)	1(100%)	0(0%)	3(100%)	4
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
GRANULAR GRUESO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1
HOMOGENEO	Mujer	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	2
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
NUCLEOLAR	Mujer	2(100%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	3
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
CITOPLASMA-TICO	Mujer	0(0%)	2(66%)	1(100%)	1(100%)	4
	Hombre	0(0%)	1(33%)	0(0%)	0(0%)	1
CENTROMERO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1
DFS70	Mujer	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0

ANAS en ART

En el grupo de pacientes con ART se observó un bajo número de individuos ANAS positivos frente a la totalidad de los individuos estudiados, 6 de 41 individuos (14% ANAS positivos mediante IFI). Al igual que el grupo FDR, predominó la prevalencia de resultados positivos para el grupo de individuos que cursan más de los 50 años. No se observó ningún individuo positivo para ANAS IFI que estuviera entre los 40-50 años.

Para el título 1/320, solo se logró visualizar en los pacientes que fueron positivos del grupo que cursa más de los 50 años (2 de 3 individuos) ver tabla 9.

En la totalidad de los individuos con ANAS IFI se observó únicamente el patrón granular fino.

Frente al patrón DFS70, no se observó en ningún individuo del grupo Art. Ver tabla 12

Tabla 12. Comparación patrones más frecuentes de ANAS según edad y sexo en el grupo de individuos ART.

		GRUPOS ETAREOS				Total n
		<30 años n=1(%)	30-40 años n=2(%)	40-50 años n=0(%)	>50 años n=3(%)	
ANAS(IFI)	Mujer	0(0%)	1(50%)	0(0%)	3(100%)	4
	Hombre	1(100%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	2
ANAS TÍTULO 1/80 (IFI)	Mujer	0(0%)	1(50%)	0(0%)	3(100%)	4
	Hombre	1(100%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	2
ANAS TITULO 1/320 (IFI)	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)	2
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
GRANULAR FINO	Mujer	0(0%)	1(50%)	0(0%)	2(66.6%)	3
	Hombre	1(100%)	1(50%)	0(0%)	1(33%)	3
GRANULAR GRUESO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
HOMOGENEO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
NUCLEOLAR	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
CITOPLASMATICO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
CENTROMERO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0

	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
DFS70(IFI)	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0

ANAS en controles

De la totalidad de los individuos control (del grupo FDR y ARt), 24 individuos registraron ANAS IFI positivos, observados en su mayoría en mujeres. Predominaron los resultados positivos para el grupo de individuos con menos de 30 años, siendo el 50% para mujeres y 50% para hombres. Para los individuos entre 30-40 años predominó ANAS IFI positivo en hombres (57%). Los individuos entre 40-50 años (grupo con menor número de ANAS IFI positivos) prevalecieron con 75% en mujeres. Y, para el grupo de individuos mayores a 50 años, el 100% se observó en mujeres. De los 24 individuos del grupo control ANAS IFI positivos solo 14 mantuvieron títulos hasta 1/320, observándose en su mayoría en los individuos menores a 30 años (75% de ANAS IFI positivos), mientras que ningún individuo entre 40-50 años tuvo títulos 1/320.

Para el grupo de individuos menores a 30 años, predominaron los patrones granular fino, granular grueso, nucleolar y citoplasmático con el mismo número de individuos (2 por cada patrón y 1 mujer y 1 hombre). La mayoría del total de individuos positivos para ANAS IFI entre 30-40 años, prevaleció el patrón granular fino (80% mujeres). El patrón citoplasmático se observó en la mayoría de los individuos entre 40-50 años (50% del grupo etario).

El patrón homogéneo y centrómero no se observó en ninguno de los individuos CTRL.

En este grupo se observaron la mayoría de individuos Anti-DFS70 positivos (3 individuos) de la totalidad de individuos del estudio. El 75% pertenece a mujeres que cursan más de los 50 años y el 25% restante corresponde a una mujer que está entre los 30-40 años. El mismo 75% de las mujeres ANAS/DFS70 IFI positivos (del grupo etario mayores a 50 años) presentaron títulos hasta 1/320, el porcentaje restante lo registró hasta el título 1/80.

Tabla 13. Comparación patrones más frecuentes de ANAS según edad y sexo en el grupo de individuos control-CTRL.

CTRL n=118		GRUPOS ETAREOS				Total n
		<30 años n=8(%)	30-40 años n=7(%)	40-50 años n=4(%)	>50 años n=5(%)	
ANAS(IF1)	Mujer	4(50%)	3(43%)	3(75%)	5(100%)	15
	Hombre	4(50%)	4(57%)	1(25%)	0(0%)	9
ANAS TITULO 1/80 (IF1)	Mujer	4(50%)	3(43%)	3(75%)	5(100%)	15
	Hombre	4(50%)	4(57%)	1(25%)	0(0%)	9
ANAS TITULO 1/320 (IF1)	Mujer	3(50%)	2(40%)	0(0%)	3(100%)	8
	Hombre	3(50%)	3(60%)	0(0%)	0(0%)	6
GRANULAR FINO	Mujer	1(50%)	1(20%)	0(0%)	2(100%)	4
	Hombre	1(50%)	4(80%)	0(0%)	0(0%)	5
GRANULAR GRUESO	Mujer	1(50%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	2
	Hombre	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1
HOMOGENEO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
NUCLEOLAR	Mujer	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1
	Hombre	1(50%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	2
CITOPLASMATICO	Mujer	1(50%)	1(100%)	2(100%)	1(100%)	5
	Hombre	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1
CENTROMERO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
DFS70 (IF1)	Mujer	0(0%)	1(100%)	0(0%)	2(100%)	3
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0

6. DISCUSION

La AR es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada básicamente por la inflamación de algunas articulaciones del cuerpo. Esta enfermedad afecta entre 0.5% y 1% de la población mundial, aunque en diferentes partes del mundo este porcentaje puede variar.⁶³

Las primeras manifestaciones que se identifican en un individuo con AR son clínicas. Estas corresponden a dolor, rigidez e inflamación debido a la constante inflamación de la membrana sinovial articular. La AR se ha catalogado como una enfermedad crónica, ya que el daño que produce es irreversible y con el tiempo puede evidenciarse erosión ósea, destrucción del cartílago articular y pérdida de la función articular.⁶⁴ Por lo mismo, estas manifestaciones son el primer paso al diagnóstico y clasificación de la enfermedad.

En los resultados obtenidos se corroboraron la presencia de las manifestaciones clínicas específicas de AR en los individuos tanto clínicas como serológicas, así como se describe en un estudio realizado por investigadores de Alemania. Ellos evaluaron las variables de sexo, edad y valores de FR y Anti-CCP. Al igual que en nuestro estudio, predominó la presencia de mujeres, el rango de edad en ellos fue de 62 años, mientras que en nuestra investigación el rango de edad está más bajo (46.07 años) dado por la diferencia de tiempo de evolución de la enfermedad. Frente a los resultados de FR y Anti CCP, se observó un alto número de individuos positivos, para las dos pruebas, comparado con los controles, resultados, muy similares a los

obtenidos. Vale la pena destacar que se observó diferencia en el nivel de positividad más altos tanto para FR como Anti-CCP en el grupo control.⁶⁵

Por otro lado investigadores holandeses, estudiaron variables clínicas a través del tiempo en pacientes con AR en tratamiento y la presencia de articulaciones dolorosas e inflamadas es evidente, similar a lo encontrado en los actuales resultados. Además a esto, el puntaje de dolor que se daba el paciente, subía a través de los años, empeorando su condición.⁶⁶

En la AR están implicados varios genes, lo que hace más difícil establecer su origen, diagnóstico y tratamiento. El desarrollo de la enfermedad se asocia a la alteración en proteínas que participan en la respuesta inmunológica innata y adaptativa. Desencadenando en exceso quimiocinas, citocinas, moléculas de adhesión y adaptadoras, receptores de señales, integrinas, etc.⁶⁷ El locus HLA se ha establecido como el más importante factor de riesgo genético para el desarrollo de AR.⁶⁸

Esto tal vez, a que estudios de cohorte poblacional han identificado genes como el HLA-DRB1 en pacientes diagnosticados con AR. Con el estudio de esos genes, se ha generado una teoría llamada el “epitopo compartido”, donde se describe que existe una región conservada de aminoácidos que predispone al desarrollo de la enfermedad. Estas regiones conservadas de aminoácidos tiene en común la presencia de argininas (AA), donde gracias a la enzima peptidil arginina deiminasa sufre un cambio postraducciona, convirtiéndose en citrulina y cambiando su carga de positiva a negativa, modificando las interacciones de esta región y presentando estas proteínas al sistema inmune para desencadenar una respuesta.⁶⁹

Estos genes del HLA han demostrado una fuerte relación en la aparición de erosiones óseas, la positividad del factor reumatoide y la aparición de manifestaciones extra articulares.⁷⁰

En el estudio realizado por Morten Frisch et al, con 515 pacientes diagnosticados con AR y un total de 769 individuos control en hospitales y centros de investigación en Dinamarca, evaluaron variables de riesgo como alcohol, tabaquismo, consumo de café, estilo de vida, edad, hijos, sobrepeso,

enfermedad periodontal entre otros, para estudiar las más frecuentes entre los individuos; variables similares a las que se analizaron en esta investigación.⁷¹

El tabaquismo lo categorizaron (similar a este estudio) en “nunca, de vez en cuando y frecuentemente”, en donde fueron más altos los índices en el grupo control, 170 individuos del grupo AR eran fumadores frecuentes y 179 del grupo control. Se observaron resultados similares en este estudio, ya que en el grupo de AR el 9.8% indicó ser fumador activo y el 12.2% en el grupo CTRL. Es de interés destacar que el grupo de AR refirió antecedente de consumo de cigarrillo con diferencias frente al grupo control.

Otra variable importante fue el IMC de los individuos del estudio, predominando la categoría de “peso normal” tanto para el grupo de AR y grupo control, a diferencia de la categoría sobrepeso la cual predominó en los individuos del grupo AR. Resultados muy parecidos a los obtenidos en nuestra investigación.⁷²

La enfermedad periodontal ha tomado importancia en el desarrollo de AR a través del tiempo, en el estudio realizado en Dinamarca, se registraron 124 individuos de 515 correspondientes al grupo AR con enfermedad periodontal y en el grupo control 88 de 769 individuos estudiados.⁷¹ En Colombia también se ha tratado de establecer una relación entre estas variables, en el Hospital Militar Central de Bogotá en conjunto con la Universidad del Bosque se realizó un estudio con 119 individuos FDR y 48 pacientes AR, pareado cada uno con individuos control por sexo y edad. Se encontraron con que el grupo FDR tenía peor estado de salud oral, 92 del total de los individuos estudiados se diagnosticaron con enfermedad periodontal, mientras que del grupo control, solo 70. Se evaluó la serología en estos pacientes, incluyendo las variables de FR y Anti-CCP frente a anticuerpos de tipo IgG1 e IgG2 contra la bacteria *P. gingivalis* (bacteria más asociada a la enfermedad periodontal)⁷³ Los resultados del grupo FDR no mostraron diferencias significativas, pero si se observó que en los pacientes diagnosticados con enfermedad periodontal y con títulos positivos de anticuerpos contra la bacteria, se encontraban los valores más altos de VSG, FR y Anti-CCP.

Para el grupo de AR no se observó la misma diferencia, pero se plantea que el uso de medicamentos para el tratamiento de la AR puede enmascarar los anticuerpos de la bacteria y su estado de salud oral.⁷⁴ Un resultado que se destaca en el estudio, fue que en pacientes con niveles altos de IgG2 contra *P.gingivalis* tenían altos niveles de Anti-CCP. En cuanto a los resultados obtenidos en nuestro estudio, se observó una diferencia significativa entre individuos FDR y su grupo control. Prevalció en un 76.6% del total de los individuos FDR el diagnóstico de enfermedad periodontal mientras que en el grupo control un 62.3% de los individuos estudiados. Al igual que el estudio realizado por la Romero et al, los valores de FR y Anti-CCP fueron más altos en el grupo FDR que en el grupo control aunque sin diferencias significativas.

El origen de esta enfermedad no es muy claro, pero si se ha establecido como se mencionó que el riesgo genético es muy alto (50%-60%) y de allí puede partir el desarrollo de la enfermedad, por lo tanto, el porcentaje restante va a depender de factores ambientales. Factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad los cuales pueden ser modulados en individuos de riesgo por cambio de hábitos en alimentarios, consumo de cigarrillo, higiene oral, etc.⁷⁵ En este estudio no se realizaron pruebas genéticas a los individuos estudiados, pero si se evaluaron variables serológicas y clínicas que podían soportar la diferencia entre un familiar sano (FDR) y un CTRL. Dentro de los resultados de las variables serológicas entre estos dos grupos, a pesar de que no se observó una diferencia significativa, los valores de FR y Anti-CCP para el grupo de FDR son más altos posiblemente por el tamaño de la muestra analizada.

La liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) creó un comité para estudiar factores de riesgo en fases pre-clínicas de la enfermedad. Ellos recomiendan estudios prospectivos o investigar individuos con riesgo genético o ambiental, enfermedades sistémicas asociadas con autoinmunidad o artritis indiferenciadas. Algunas asociaciones son relevantes en poblaciones susceptibles o grupos étnicos específicos. De allí nuestro interés de estudiar familiares en primer grado de consanguinidad.⁷⁶

En la Universidad de Manitoba, Canadá, se compararon características clínicas y pruebas serológicas que apoyan el diagnóstico para AR

con individuos FDR y sanos. Donde se observaron resultados similares a los obtenidos en este estudio. Los biomarcadores dieron niveles más altos en el grupo de individuos FDR en comparación con el grupo CTRL, el FR fue positivo para 86 individuos FDR de 306 evaluados y para el grupo control, solo 6 individuos resultaron positivos de 293, para la prueba del Anti CCP, 22 individuos del grupo FDR fueron positivos y 0 individuos en el grupo control.⁷⁷ En otro estudio de cohorte poblacional, muestran el alto número de individuos FDR con títulos altos de Anti-CCP y FR. De 674 individuos analizados, 448 fueron positivos para Anti-CCP y 322 presentaron títulos de FR⁷⁸ resultados similares a los obtenidos en este estudio.

Además del riesgo genético, el American College of Rheumatology y EULAR y la literatura mundial, han descrito factores ambientales y sociodemográficos que predisponen el desarrollo de la enfermedad.^{79, 80}

Literatura a nivel mundial sobre AR, demuestra que por diversidad de factores los familiares de primer grado (FDR-first degree relatives) corren un riesgo muy alto de padecer la enfermedad. Por lo tanto, muchas investigaciones se han centrado en establecer biomarcadores y características clínicas para detectar a tiempo individuos con alto riesgo, intervenir y prevenir el desarrollo de la enfermedad. Dentro de estos factores encontramos el sobrepeso, el consumo de cigarrillo, actividad económica, enfermedad periodontal, entre otras.^{81, 82}

En un estudio de cohorte poblacional realizado en la universidad de Nebraska, muestran el alto número de individuos FDR donde prevaleció la población femenina al igual que en nuestra investigación. La media de edades fue superior a la obtenida en nuestro estudio, 45 años y en nuestra investigación 38,84. De otra forma, al evaluar la relación de los individuos con el cigarrillo, se observó en esa población que había un alto consumo activo, variable que se observó diferente en nuestro estudio, mostrando valores de consumo más bajos.⁷⁷

En otro estudio clínico de los individuos familiares de AR americanos, reflejo una diferencia significativa para la presencia de dolor, rigidez, inflamación y otros síntomas relacionados a la AR comparado con individuos

sanos.⁸³ Comparado con nuestros resultados, la presencia de articulaciones dolorosas fue mayor en el grupo FDR frente a los controles.⁸⁴

Poco se ha establecido frente a las frecuencias del patrón ANAS/DFS70 específicamente en AR, se ha estudiado este auto anticuerpo en diversas enfermedades autoinmunes sistémicas y se ha demostrado que hay muy baja frecuencia de este en individuos con AR diagnosticada. En un estudio de cohorte poblacional, realizado en Estados Unidos por Michael Mahler et, al con 181 individuos donde se les había identificado ANAS, estos presentaban diferentes enfermedades autoinmunes y se trató de establecer la presencia del patrón ANAS/DFS70 en cada una de ellas. Se observó que del total de los individuos, 13 habían sido diagnosticados con AR y ninguno registro el patrón de interés.⁸⁵

En Europa, en un hospital universitario de España, tratando de estandarizar el patrón ANAS/DFS70 en diferentes enfermedades auto inmunitarias, se encontraron con que 0 individuos diagnosticados con AR fueron positivos para el patrón ANAS/DFS70; acá evaluaron a 124 individuos sanos, sin ningún tipo de antecedente de enfermedad autoinmune y fue en este grupo donde se encontró la prevalencia del patrón de interés (11 de 124 individuos estudiados).⁸⁶

Por otro lado, en Asia el patrón ANAS/DFS70 también se ha convertido en un patrón de interés en el campo de la ciencia, por lo tanto, se realizó un estudio donde evaluaron a 597 trabajadores sanos de un hospital y los controles eran los pacientes ya diagnosticados con enfermedades autoinmunes. Del grupo control tomaron 200 individuos, donde 40 correspondían a pacientes con AR, del total de estos individuos ninguno registro el patrón ANAS/DFS70.¹² Frente a nuestro resultados, al igual que lo descrito anteriormente, se demuestra la poca prevalencia del patrón ANAS/DFS70 en individuos diagnosticados con AR; pues nuestros resultados correspondieron a 0 individuos del grupo AR de los 41 individuos estudiados, mientras que en el grupo control 2 sujetos sanos presentaron el patrón de interés.

Es de nuestro interés resaltar la frecuencia del patrón ANAS/DFS70 en especial para el grupo de familiares de primer grado de pacientes AR, ya que gracias a su alta prevalencia en individuos sanos, se ha planteado como un

patrón de descarte de enfermedad, como se ha descrito en literatura mundial.^{87, 88, 89}

Frente a estudios hechos a individuos de primer grado de consanguinidad de pacientes AR, se ha establecido muy poco. La línea de investigación del Hospital Militar Central de Bogotá, realizó un estudio donde muy similar a los resultados encontrados, se observó el patrón ANAS/DFS70 en individuos FDR (2 de 50 individuos FDR evaluados) y en individuos sanos (2 de 50 individuos del grupo control).⁹⁰

En Colombia, se han publicado tres reportes sobre ANAS/DFS70, uno de ellos, realizado un revisión sistemática en la Universidad ICESI de Cali, plantea la utilidad de Anti-DFS70 como un auto anticuerpo clave para exclusión de patologías autoinmunes, basados en la descripción, caracterización y definición de Anti-DFS70 presente en la literatura.⁹¹ El otro estudio realizado en la Universidad de Antioquia, evaluó 458 muestras de pacientes, 100 correspondían a pacientes con lupus, 102 a pacientes con alguna otra enfermedad autoinmune, 200 era pacientes sanos y 56 no habían sido diagnosticados pero tenían sospecha de padecer de alguna enfermedad autoinmune. El estudio no muestra prevalencias específicas para alguna enfermedad o la otra, pero si plantea que en general para la población colombiana, la frecuencia del patrón ANAS/DFS70 es muy baja.⁹²

Romero-Álvarez V, y col, presentaron en el 20th Congreso Panamericano de Reumatología en Argentina 2018 a los ANAS/DFS70 como un posible biomarcador en pacientes con AR en estadios tempranos-ARt y sus familiares. Cuyo objetivo fue comparar la frecuencia de ANAS y ANAS/DFS70 en FDR, comparado con ARt y sujetos sanos y determinar su asociación con estado de salud general. Se realizó un estudio transversal en 240 muestras, 60 pacientes con eRA, 60 FDR y 60 controles sanos pareados por edad y sexo para cada grupo fueron analizados.

El patrón ANAS/DSF70 en IFI convencional se encontró en 12.9% de las muestras reportadas como resultados positivos, y en el 1.66% de todas las muestras ANAS/DSF70 positivo de ellos se encontró en 1.66% en FDR y 2.5% en controles. El patrón ANAS/DFS70 no fue encontrado en ARt. De manera

interesante la presencia de ANAS/DFS70 se asoció negativamente con la presencia de niveles de PCR. Confirmando la presencia de este patrón en individuos saludables solamente.⁹⁰

Como se ha descrito anteriormente, la frecuencia del patrón ANAS/DFS70 ha prevalecido en población sana, pero poco se describe de los individuos que se clasifican como sanos. En un estudio de cohorte poblacional realizado en Brasil con 918 muestras individuos sanos, frente a 153 diagnosticados con enfermedad reumática autoinmune establecieron los patrones de ANAS IFI, donde el 90.2% del grupo de individuos ARD (enfermedades reumáticas autoinmunes) registro algún patrón de ANAS IFI. El patrón ANAS/DFS70 se observó en 39 del grupo de individuos sanos y 0 del grupo ARD. Cuatro años después invitaron a varios de los pacientes a una reevaluación, en este caso hubo muy baja participación, pero de los resultados obtenidos, se encontró que en general los patrones y títulos de ANAS aumentan con la edad, pero se observó en los individuos que estaban en el grupo de diagnosticados con ARD, además a esto, 4 años después, de los individuos que registraron ANAS/DFS70 ninguno desarrollo enfermedad reumática.⁹³

Michael Mahler et al, en estados unidos, realizó la identificación de patrones ANA IFI en individuos de un hospital, clasificando a 124 como individuos sanos. El porcentaje más alto con el patrón correspondiente a ANAS/DFS70 se observó de este grupo de individuos sanos (8.9%), mientras que a diferencia del grupo correspondiente a individuos con SARD (enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas) fue de 2.8%.⁹⁴

De nuestros resultados obtenidos frente a ANAS/DFS70, se observó la presencia del patrón en 4 individuos en total. Tres de ellos correspondían al grupo de controles y uno hacia parte del grupo FDR. Todos tenían características en común, como que fueron mujeres en edad susceptible al desarrollo de AR,^{95, 96, 97} (dos individuos con 32 años y dos con 53 y 54 años), ninguna de ellas registro títulos serológicos de marcadores inflamatorios o auto anticuerpos asociados a AR, las 4 mujeres estaban sin síntomas y sin articulaciones inflamadas o dolorosas. Estas características, resalta la importancia de hacerle seguimiento a los individuos, para evaluar (en especial al individuos que

correspondía al grupo FDR) que no haya aparición o desarrollo de AR a través del tiempo.

Ahora bien, para analizar los resultados de los anticuerpos antinucleares se debe considerar que se asocian en su mayoría al Lupus Eritematoso Sistémico (LES), ya que en esa enfermedad fue donde se descubrieron y se caracterizaron por primera vez estos anticuerpos.⁹⁸En la actualidad, se conoce que estos anticuerpos no solo reaccionan a componentes nucleares de una célula, si no a cualquier componente de la célula.⁹⁹Es por eso, que un resultado positivo de ANAS puede significar muchas cosas o puede que no tengan significado clínico relevante en determinado momento, simplemente, refleja la interacción de un anticuerpo con un antígeno del componente celular y de los cuales, se han establecido muy pocos con asociación a enfermedades específicas.¹⁰⁰ El ICAP (International Consensus of ANA patterns) ha tratado de describir los diferentes patrones de ANAS (basado en la técnica gold standard con células HEp-2 mediante IFI) y describir su asociación a diferentes antígenos y enfermedades. Hasta el momento, se han descrito 29 diferentes patrones de ANAS, de los más descritos en la literatura mundial, encontramos los patrones: granular fino y granular grueso, homogéneo, centrómero, citoplasmático moteado.^{101, 102, 103}Lo cual coincide con los resultados encontrados y que prevalecieron en nuestro estudio, que en orden descendente fueron granular grueso, citoplasmático y homogéneo.

Otro aspecto importante en la determinación de ANAS IFI, es el título al cual se observan anticuerpos. En nuestro estudio manejamos las diluciones a partir de 1:80. En nuestros resultados se encontró en los tres grupos, una baja frecuencia de ANAS IFI a la dilución 1:320.

En cuanto a los individuos ANAS/DFS70 positivos, se obtuvieron 2 individuos seropositivos hasta la dilución 1:80 y dos hasta 1:320. Curiosamente, los dos individuos con títulos hasta la dilución 1:320, superaban los 50 años, esto se correlaciona con lo descrito en la literatura, donde se describe que las personas a mayor edad más títulos de auto anticuerpos tienen. Como se demostró en un estudio realizado en Suecia, donde se tomaron 100 individuos de la tercera edad (mayores a 75 años) sin ningún tipo de enfermedad

autoinmune o cáncer. Estos individuos fueron comparados con 100 personas jóvenes (20-40 años), se les realizó medición de ANAS IFI y se compararon los resultados. Dentro de las frecuencias obtenidas, en un 80% del grupo de individuos de la tercera edad se registraron títulos superiores a 1:200, mientras que en sanos un 45%.¹⁰⁴ También se observó una diferencia significativa entre los resultados positivos entre hombres y mujeres, siendo el 24%, del total de ANAS IFI seropositivos, mujeres de la tercera edad.

Al comparar mujeres y hombres frente a la prevalencia de ANAS, se ha descrito a nivel mundial, que los ANAS son más frecuentes en mujeres,¹⁰³ igual a como se presentó en nuestro estudio. Un estudio de cohorte poblacional realizado en Japón, trató de determinar en 2181 muestras de individuos aparentemente sanos, donde no se incluyeron criterios de exclusión. Estas fueron tomadas al azar, para determinar la frecuencia de ANAS IFI y si estos resultados ponían algún factor común entre los individuos seropositivos. Decidieron tomar como positivos a las muestras que tuvieran títulos igual o superior a 1:160. Fueron en total 566 pacientes positivos para ANAS IFI y a 100 se les logro determinar que padecían de algún tipo de enfermedad autoinmune. Luego clasificaron a los individuos por edades, donde se observó que la mayor prevalencia de individuos ANAS, era en mujeres entre los 61-70 años.¹⁰⁶ Frente a nuestros resultados, también prevaleció en dos de ellos (grupo ARt y FDR) mayor frecuencia de ANAS IFI en individuos de mayoría de edad (superior a los 50 años), y en el grupo control, predominó el grupo más joven (individuos entre 20-30 años).

En la Universidad Connecticut Health Center, en Farmington, residentes médicos le hicieron seguimiento y diagnóstico a 232 individuos, a los que previamente se les había identificado patrones de ANAS IFI. A 21 individuos, se les diagnosticó alguna enfermedad autoinmune, mientras que 23 demostraron no contar con ninguna asociación a enfermedad autoinmune ni tampoco registraban antecedentes familiares.¹⁰⁰

Entre los grupos estudiados, se observó una diferencia marcada frente a la prevalencia de ANAS IFI. Para el grupo de ARt y su control, se observaron 15 individuos ARt seropositivos contra 6 individuos control. Al contrario que sucedió

en el grupo de FDR, ya que casi la misma cantidad de individuos seropositivos en FDR (17) se observó en los individuos control (18). La prevalencia de los tipos de patrones, fue la misma para todos los grupos, ya que en los tres predominó el patrón granular fino y el menos frecuente fue el patrón homogéneo.

Como se ha descrito antes, el tipo de patrón observado puede ser o no relevante dependiendo de una gran cantidad de factores. Por ejemplo, el ICAP describe que el patrón más frecuente que se obtuvo en nuestro estudio (granular fino), está relacionado a antígenos como SS-A / Ro - SS-B / La (antígenos citoplasmáticos), Mi-2 (helicasa nuclear), TIF1 γ - TIF1 β (proteínas nucleares), Ku (subunidad reguladora de DNA) ⁵⁵ lo cual lo asocia a enfermedades como LES, dermatomiositis y Síndrome de Stevens Johnson.

Se requieren nuevos estudios que incluyan pacientes con enfermedad del tejido conectivo no diferenciadas como marcador de exclusión de desarrollo de autoinmunidad, los resultados encontrados soportan los hallazgos previos de baja frecuencia de ANAS-DFS70 en nuestra población colombiana estudiada y en individuos sin enfermedad autoinmune sistémica.

Es importante resaltar el hecho de no haberse encontrado en individuos con diagnóstico de AR lo cual sugiere ser un buen marcador para excluir enfermedad reumática sistémica, en concordancia con lo descrito en la literatura mundial.

7. CONCLUSIONES

Los resultados de ANAS/DFS70 fueron los esperados, ya que ningún individuo diagnosticado con ARt registró títulos de anticuerpos ANAS/DFS70. El total de los individuos que fueron positivos para este patrón a pesar de que necesitan seguimiento son sujetos saludables y compartían características de sexo y clínicas similares, permite sugerir la exclusión de enfermedad autoinmune.

Ante estos resultados, se concluye que al igual que en lo descrito previamente en Colombia, la frecuencia del patrón ANAS/DFS70 no es alta, pero si puede ser eficaz para apoyar la exclusión de un individuo de alguna enfermedad reumática autoinmune.

Frente a los diferentes patrones de ANAS observados en la población, prevalecieron los patrones más comunes descritos a nivel mundial, predominando en mujeres mayores a 50 años lo cual concuerda con la literatura resultados que necesitan un seguimiento clínica para determinar su relevancia.

Con esta investigación se demuestra la importancia de determinar la frecuencia de ANAS/DFS70 en nuestra población, no solo para poder excluir individuos con riesgo de padecer enfermedades reumáticas autoinmunes, sino también para poder diferenciar cuando la aparición de este tipo de anticuerpos de un individuo puede tomar relevancia clínica o no.

De los resultados obtenidos en esta investigación, es recomendable seguir con un seguimiento de los títulos de anticuerpos de los individuos y en especial, de los individuos que registraron el patrón DFS70 y así corroborar el funcionamiento de este, que es el descarte de enfermedad reumática.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davidson L, Duthie J, Sugar M. Focal Infection in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1949 [Citado en Abril 13 del 2018]; 8(3): 205–208. Disponible en: PMID: 18623815.
2. Nicholls E, Wendell J. Streptococcal agglutinins in chronic infectious arthritis. *J Clin Invest* [Internet]. 1931 [Citado en Abril 13 del 2018]; 10: 323. Disponible en: PMID: 16693981
3. De la Cruz C, Herrero G. History of rheumatoid arthritis. *Rev Clin Esp.* [Internet]. 2000 [Citado en Abril 13 del 2018]; 200 Supl 1:3-9 - Vol. 200. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es/historia-artritis-reumatoide/articulo/10017480/>
4. Wallis A. A theory of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* [Internet]. 1950 [Citado en Marzo 21 del 2018.]; 9:331. Disponible en: PMID: 14800246
5. Rose H, Ragan C. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med.* [Internet]. 1948 [Citado en Marzo 21 del 2018.]; 68:1. Disponible en: PMID: 18863659
6. Waaler E. A factor in human serum activating agglutination of sheep red cells. *Acta Pathol Microbiol Scand.* [Internet]. 1940 [Citado en Marzo 21 del 2018.]; 17:172. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1940.tb01475.x>
7. Lee J, Mccarty D, Astorga G, Castro E. Studies on pathogenesis of rheumatoid joint inflammation. *Ann Intern Med.* [Internet]. 1965 [Citado en Marzo 21 del 2018.]; 62:271. Disponible en: DOI: 10.7326/0003-4819-62-2-271
8. Iglesias A, Méndez P, Rojas A, et, al. Historia de los anticuerpos antinucleares. *Rev Colomb Reumatol.* [Internet]. 2002 [Citado en Marzo 21 del 2018.]; vol. 9 no. 4. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/253013032_Historia_de_los_antituerpos_antinucleares

9. Burnham TK, Kleinsmith D'Anne M. The "true speckled" antinuclear antibody (ANA) pattern: its tumultuous history. *Semin in Arthritis Rheumatism*. [Internet]. 1983 [Citado en Marzo 21 del 2018.]; 13: 155-159. Disponible en: PMID: 6369542
10. Ochs RL, Stein TW Jr, Peebles CL, Gittes RF, Tan EM. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol*. [Internet]. 1994 [Citado en Marzo 15 del 2018.]; 151:587-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8308964>
11. Ochs RL et al. Autoantibodies to DFS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J Allergy Clin Immunol*. [Internet]. 2000 [Citado en Marzo 21 del 2018.]; 105:1211–20. Disponible en: PMID: 10856157
12. Watanabe A, Koderá M, Sugiura K, et, al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum*. [Internet]. 2004 [Citado en Marzo 17 del 2018.]; 50(3):892-900. Disponible en: DOI: 10.1002/art.20096
13. Ganapathy V, Casiano CA. Autoimmunity to the nuclear autoantigen DFS70 (LEDGF): What exactly are the autoantibodies trying to tell us? *Arthritis Rheum*. [Internet]. 2004 [Citado en Marzo 21 del 2018.]; 50:684-8. Disponible en: DOI: 10.1002/art.20095
14. Mahler M, Parker T, Peebles CL, et, al. Anti-DFS70/LEDGF Antibodies Are More Prevalent in Healthy Individuals Compared to Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. [Internet]. 2012 [Citado en marzo 17 del 2018]; 39(11):2104-10. Disponible en: DOI: 10.3899/jrheum.120598
15. Arthritis Foundation. Análisis de sangre. [Internet]. 2006. [Citado en marzo 15 del 2018]. Disponible en: <http://espanol.arthritis.org/espanol/la-artritis/tengo-artritis/pruebas-laboratorio/tengo-artritis-pruebas-analisis-sangre/>
16. Conartritis. Coordinadora nacional de artritis. Que es la artritis. [Internet]. 2009. [Citado en abril 3 del 2018]. Disponible en: <http://www.conartritis.org/todo-sobre-artritis/que-es-la-ar/que-es-la->

artritis-reumatoide/

17. IntraMed. Medicina general. Artritis Reumatoidea. [Internet]. Rindfleisch J. 2005 [citado marzo 17 de 2018] disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=40869>
18. Muñetón G, Quintana G. Epidemiology of rheumatoid arthritis. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2015 [Citado en abril 3 del 2018]; 22:145-7. Disponible en: DOI: 10.1016/j.rcreu.2015.09.001
19. Roitt, Brostoff, ,ale, Inmunología 5^{ta} edición, Ed. Harcourt S.A., Madrid, 2000.
20. CD-ROM, Rosario, Palatnik, Simon Adolfo. Diagnóstico diferencial de los reumatismos articulares. 2000
21. Dox I, Melloni J., Eisner G., Diccionario medico ilustrado, 2da edicion, Ed. Anejoproducciones S.R.L., Buenos aires, 1995.
22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. [Internet]. 2010 [Citado en Abril 17 Del 2018]; 62(9):2569-81. Disponible en: DOI: 10.1136/ard.2010.138461.
23. Carmona L, Villaverde V, Hernández C, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. Rheumatology [Internet]. 2002 [Citado en abril 3 del 2018]; pp. 88-95 Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.1.88>
24. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature. [Internet]. 2014 [Citado en Abril 3 del 2018]; 506(7488):376-81 Disponible en: DOI:10.1038/nature12873
25. Jarvinen P, Aho K. Twin studies in rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum. [Internet]. 1994 [Citado en Abril 3 del 2018]; 24(1):19-28. Disponible en: DOI: [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(94\)90096-5](https://doi.org/10.1016/0049-0172(94)90096-5)
26. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis – a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. [Internet]. 2013 [Citado en Abril 3 del 2018]; 45(2):170-9.

Disponible en: DOI: 10.1007/s12016-012-8346-7

27. Balsa A, Cabezón A, Orozco G, et al. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Res Ther.* [Internet]. 2010 [Citado en Abril 3 del 2018];12(2):R62. Disponible en: PMID: PMC2888213
28. Ceribelli A, Nahid MA, Satoh M, Chan EK. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. *FEBS Lett.* [Internet]. 2011 [Citado en Abril 3 del 2018]; 585(23):3667-74. Disponible en: DOI: 10.1016/j.febslet.2011.05.020
29. Gregersen P., Silver J., Winchester R. The shared epitope hypothesis. An Approach to Understanding. *The Molecular Genetics of Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism.* [Internet]. 1987 [Citado en Abril 17 Del 2018]; 30(11) 1205-1213. Disponible en: PMID: 2446635
30. Weyand CM, Goronzy JJ. Factores determinantes del antígeno leucocitario humano por histocompatibilidad asociados a la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide seropositiva: papel funcional en el reconocimiento de células T alogénico y antígeno específico. *J Clin Invest.* [Internet]. 1990 [Citado en Abril 17 Del 2018]; 85: 1051 – 1057. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932012000100006
31. De Almeida DE, Ling S, Pi X, Hartmann-Scruggs AM, Pumpens P, Holoshitz J. Disregulación inmune por el epítipo compartido de artritis reumatoide. *J Immunol.* [Internet]. 2010 [Citado en Abril 17 Del 2018]; 185: 1927 – 1934. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/304742340_ARTRITIS_REUMATOIDE - MONOGRAFIA DE CONSENSO](https://www.researchgate.net/publication/304742340_ARTRITIS_REUMATOIDE_-_MONOGRAFIA_DE_CONSENSO)
32. Fragoso JM, Vargas Alarcón G, Jiménez Morales S, Reyes Hernández OD, Ramírez Bello J. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune diseases (AIDs): molecular biology and genetics. *GacMedMex.* [Internet]. 2014 [Citado en Abril 3 Del 2018]; 150(4):334-44. Disponible en: PMID: 25098219
33. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human

- tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. EMBO J. [Internet]. 1991 [Citado en Abril 3 Del 2018]; 10(13):4025-31. Disponible en: PMID: 1721867
34. Rodríguez A, Maldonado K, López L, et, al. Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): una actualización. GacMedMex. [Internet]. 2016 [Citado en Abril 3 Del 2018]; 152:218-27. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n2/GMM_152_2016_2_218-227.pdf
 35. Rojas A, Calvo E. Imágenes diagnósticas en artritis reumatoide. MedUNAB. [Internet]. 2006 [Citado en Abril 6 Del 2018]; Vol. 9 Número 2. Disponible en: <http://132.248.9.34/hevila/Medunab/2006/vol9/no2/5.pdf>
 36. Van der Heijde DM. Radiographic imaging: The “gold standard” for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2000 [Citado en Abril 3 Del 2018]; 39 (suppl 1):9-16. Disponible en: PMID: 11001374
 37. Calvo E. Semiología de la radiología osteo –articular. [Internet]. 2006 [Citado en Abril 6 Del 2018]; Disponible en: http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/medicina/2005050_s/.
 38. Rojas A, Calvo E, Ballesteros M, Méndez P, Iglesias A. Hallazgos ultrasonográficos, radiográficos y clínicos en las articulaciones de las manos en un grupo de pacientes con artritis reumatoide. Rev Col Reumatología [Internet]. 2005 [Citado en Abril 6 Del 2018]; 12:76. Disponible en: <http://132.248.9.34/hevila/Medunab/2006/vol9/no2/5.pdf>
 39. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, Quinn M, Karim Z, Green MJ, Proudman S, Isaacs J, Emery P. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. [Internet]. 2003 [Citado en Abril 8 Del 2018]; 48: 64-71. Disponible en: DOI: 10.1002/art.10747
 40. Lab tests online. Proteína C reactiva ultrasensible. ., American Association for Clinical Chemistry. [Internet]. 2015. [Citado en Abril 8 del 2018].

Disponible en: <https://labtestsonline.es/tests/proteina-c-reactiva-ultrasensible>

41. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. Structure. [Internet]. 1999 [Citado en Abril 8 Del 2018]; 15;7(2):169-77. Disponible en: DOI: 10.1016/S0969-2126(99)80023-9
42. Labtests online. Velocidad de sedimentación globular. [Internet]. American Association for Clinical Chemistry. 2015. [Citado en Abril 8 del 2018]. Disponible en: <https://labtestsonline.es/tests/velocidad-de-sedimentacion-globular>
43. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J. Clin. Invest. [Internet]. 1998 [Citado en Abril 8 Del 2018]; 101 (1): 273-81. Disponible en: doi:10.1172/JCI1316.
44. Labtests online. Anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado. [Internet]. American Association for Clinical Chemistry. 2015. [Citado en Abril 10 del 2018]. Disponible en: <https://labtestsonline.es/tests/anticuerpo-antipeptido-ciclico-citrulinado>
45. News medical lifesciencies. Prueba Reumatoide del Factor. [Internet]. Mandal A. [Citado en Abril 10 Del 2018]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Rheumatoid-Factor-Test-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Rheumatoid-Factor-Test-(Spanish).aspx)
46. American College of Rheumatology. Anticuerposantinucleares (ANA). [Internet]. Weselman K. 2017. Citado en Abril 10 del 2018]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Anticuerpos-Antinucleares-ANA>
47. K. Conrad, W. SchöBler, F. Hiepe, M. Fritzler. Autoantibodies in systemic autoimmune disease. A diagnostic Reference. Autoantigens, autoantibodies, autoimmunityEdi. PABST [Internet]. 2002 [Citado en Abril 10 Del 2018]; pp. 21.
48. Rosas, E.I. Gómez, C.A. Núñez Álvarez, M.T. Huerta, A. Alvarado, J. Cabiedes. Prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en donadores

- sanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Rev. Mex Reumatol, [Internet]. 2005, [Citado en Abril 10 Del 2018]; vol. 20pp. 72. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/anticuerpos-antinucleares/articulo/S1699258X09002435/>
49. Y. Shoenfeld, M. E. Gershwin, P. L. Meroni. Autoantibodies. Elsevier. [Internet]. 2007 [Citado en Abril 10 Del 2018]; pp. 3-6. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/autoantibodies/shoenfeld/978-0-444-56378-1>
50. Cabiedes J, Núñez-Álvarez C. Anticuerpos antinucleares. Reumatol Clin. [Internet]. 2010 [Citado en Marzo 15 del 2018.]; 6:224-30 - Vol. 6 Núm.4 Disponible en: DOI: 10.1016/j.reuma.2009.10.004
51. Fernández T, Sánchez T, Junco R, et, al. Diagnostic significance of antinuclear antibodies. Rev Cuba Reumatol. [Internet]. 2016, [Citado en Abril 13 Del 2018]; vol.18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962016000400004
52. Xavier RM, Yamauchi Y, Nakamura M, et al. Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. MechAgeingDev. [Internet]. 1995 [Citado en Abril 13 Del 2018]; 78:145-54. Disponible en: PMID: 7596195
53. García M. inmunofluorescencia. Inmunocitoquímica. [Internet]. 2017 [Citado en Abril 13 Del 2018]. Disponible en: <http://iib.unsam.edu.ar/archivos/docencia/licenciatura/biotecnologia/2017/BioCel/1504124326.pdf>
54. Inmunoclinica. Presentacionpowerpoint. [Internet]. 2015 [Citado en Abril 13 Del 2018]. Disponible en: http://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/Laboratorio_TPN8.pdf
55. International Consensus of ANA Patterns. AntibodyPatterns. [Internet]. 2015 [Citado en Abril 13 Del 2018]. Disponible en: <https://www.anapatterns.org/index.php>

56. Ge H, Si Y, Roeder RG. Isolation of cDNAs encoding novel transcription coactivators p52 and p75 reveals an alternate regulatory mechanism of transcriptional activation. *EMBO J.* [Internet]. 1998 [Citado en Abril 13 Del 2018]; 17:6723–6729. Disponible en: DOI 10.1093/emboj/17.22.6723
57. Singh DP, Ohguro N, Kikuchi T, Sueno T, Reddy VN, Yuge K et al. Lens epithelium-derived growth factor: effects on growth and survival of lens epithelial cells, keratinocytes, and fibroblasts. *BiochemBiophys Res Commun.* [Internet]. 2000 [Citado en Abril 13 Del 2018]; 267:373–381 Disponible en: DOI: 10.1006/bbrc.1999.1979
58. Gentili P. Farestaie. Instituto de analisis. El significado de los Anticuerpos anti-DFS70 en la exclusión de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas Reumáticas (SARD). [Internet]. 2018 [Citado en Abril 13 Del 2018]. Disponible en: <http://www.farestaie.com/novedades/profesionales/893-el-significado-de-los-anticuerpos-anti-dfs70-en-la-exclusion-de-enfermedades-autoinmunes-sistemicas-reumaticas-sard/>
59. Lee, Y Kim, K Han & E-J Oh Scand. Application of anti-DFS70 antibody and specific autoantibody test algorithms to patients with the dense fine speckled pattern on HEp-2 cells H. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 [Citado en Abril 13 Del 2018]; 00:1–7 Disponible en: DOI: 10.3109/03009742.2015.1060260
60. Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, et, al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum.* [Internet]. 2004 [Citado en Marzo 17 del 2018.]; 50(3):892-900. Disponible en: DOI: 10.1002/art.20096
61. Lee, Hermine I. Brunner, Ann M. Reed and Marvin J., et, al. Autoantibodies to Dense Fine Speckles in Pediatric Diseases and Controls. *The journal of reumathology.* [Internet]. 2015 [Citado en Abril 18 Del 2018]; disponible en: DOI: 10.3899/JRHEUM.150567
62. Mahler M, Andrade L, Conrad K. The Clinical Relevance of Anti-DFS70 Autoantibodies. *Clinic Rev AllergImmuno.* [Internet]. 2015 [Citado en Abril 13 Del 2018]; 52: 202. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8564-5>

63. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* [Internet]. 2002 [Citado en Junio 28 Del 2018]; (Suppl 3):S265–S272 Disponible en: DOI: 10.1186 / ar578
64. What Is Rheumatoid Arthritis? WebMD. [Internet]. 2005 [Citado en Junio 19 Del 2018]. Disponible en: <https://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/rheumatoid-arthritis-basics#1>
65. K Helmke, et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004 [Citado en Junio 28 Del 2018]; 63:1079–1084. Disponible en: doi: 10.1136/ard.2003.019877.
66. Levinus B A van de Putte et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Annals of the Rheumatic Diseases*. [Internet]. 1990; [Citado en Junio 28 Del 2018]; 49: 916-920. Disponible en: PMID: PMC1004262
67. McInnes, I.B. and Schett, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* [Internet]. 2007 [Citado en Junio 28 Del 2018] 7, 429–442. Disponible en: DOI: 10.1038 / nri2094
68. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2008 [Citado en Julio 3 Del 2018] 47:399–402. Disponible en: DOI: 10.1093/rheumatology/ken005
69. Bax, M., van Heemst, J., Huizinga, T.W.J. et al. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? [Internet]. 2011 [Citado en Julio 3 Del 2018]; 63: 459. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00251-011-0528-6>
70. Balsa A, et al. Rheumatoid arthritis. Rev Esp Reumatol [Internet]. 2000 [Citado en Julio 3 Del 2018]; 27:247-9 Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-artritis-reumatoide-11712>
71. Merete Pedersen, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2006 [Citado en Julio 3 Del 2018]; 27:247-9 Disponible en: DOI: 10.1186 / ar2022

72. Hair MJH, Landewé RBM, van de Sande MGH, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 [Citado en Julio 20 de 2018]; 72: 1654–1658. Disponible en: DOI: 10.1136 / annrheumdis-2012-202254
73. Mikuls TR1, Payne JB, Yu F, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2014 [Citado en Julio 20 de 2018]; 66:1090-100. Disponible en: DOI: 10.1002 / art.38348
74. Consuelo Romero-Sanchez, et al. Periodontal Disease in Individuals With a Genetic Risk of Developing Arthritis or With Early Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional Study. *J. Periodontol.* [Internet] 2015 [Citado en Julio 22 del 2018]; Disponible en: DOI: 10.1902 / jop.2015.150455
75. Kevin C. Chung, et al. Historical Perspective on the Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Hand Clin.* [Internet] 2011 [Citado en Julio 22 del 2018]; 27(1): 1–10. Disponible en: DOI: 10.1016/j.hcl.2010.09.006
76. Bello Gualteros JM, et al. Correlation between rapid-3, DAS28, CDAI and SDAI as a measure of disease activity in a cohort of Colombian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* [Internet] 2017 [Citado en Julio 22 del 2018]; 36(5):1143-1148. Disponible en: doi: 10.1007/s10067-016-3521-5.
77. Kolfenbach et al. A Prospective Approach to Investigating the Natural History of Preclinical Rheumatoid Arthritis (RA) Using First-Degree Relatives of Probands With RA. *Arthritis & Rheumatism.* [Internet] 2009 [Citado en Julio 22 del 2018]; Disponible en: doi: 10.1002 / art.24833.
78. Schneider M, Kruger K. Rheumatoid arthritis –early diagnosis and disease management. *Deutsches Arzteblatt International.* [Internet] 2013; [Citado en Julio 26 del 2018]; 110 (27-28): 477-484. Disponible en: doi: 10.3238 / arztebl.2013.0477
79. Jennifer Murphy, MD. Artritis reumatoide. [Internet] American College of Rheumatology. 2017 [Citado en Julio 26 del 2018]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Artritis-Reumatoide>

80. Josef S Smolen, et al. 2016 Update of EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs [Internet]. EULAR. 2016 [Citado en Julio 26 del 2018]; Disponible en: https://www.eular.org/recommendations_management.cfm
81. Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan KA, et al. Development of a Multi-Biomarker Disease Activity Test for Rheumatoid Arthritis. PLoS ONE [Internet]. 2013 [Citado en Julio 26 del 2018]; 8(4): e60635. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060635>
82. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. [Internet]. 2003 [Citado en Julio 27 del 2018]; (10): 2741-9. Disponible en: DOI: 10.1002 / art.11223
83. Smolik, et al. First-degree Relatives of Patients with Rheumatoid Arthritis Exhibit High Prevalence of Joint Symptoms. J Rheumatol [Internet] 2013; [Citado en julio 27 del 2018]; 40;818-824). Disponible en: doi: 10.3899 / jrheum.121016.
84. Thomas Frisell, ET AL. Familial Risks and Heritability of Rheumatoid Arthritis: Role of Rheumatoid Factor/Anti-Citrullinated Protein Antibody Status, Number and Type of Affected Relatives, Sex, and Age. ARTHRITIS & RHEUMATISM [Internet] 2013 [Citado en julio 27 del 2018]; 65 (11): 2773-82. Disponible en: doi: 10.1002 / art.38097.
85. Mahler et, al. Measurement of anti-DFS70 antibodies in patients with ANA-associated autoimmune rheumatic diseases suspicion is cost-effective. Auto Immune Highlights. [Internet] 2016 [Citado en julio 27 del 2018]; Dec; 7(1): 10. Disponible en: DOI: 10.1007/s13317-016-0082-1
86. Marcos López Hoyos, et al. Importance of the dense fine speckled pattern and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune rheumatic diseases. Med Clin (Barc). [Internet] 2015 [Citado en julio 27 del 2018];145:218–223. Disponible en: doi: 10.1016 / j.autrev.2011.11.005.

87. MB Leroux y MJ Svetaz. DFS70 Antibody. A health marker? Review. Rev. argent. dermatol. [Internet] 2016 [Citado en julio 27 del 2018]; vol.97 no.1 Disponible en: PMID: 27215068
88. Mahler, et al: Anti-DFS70/LEDGF antibodies Are More Prevalent in Healthy Individuals Compared to Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. J. Rheumatol. [Internet] 2012 [Citado en julio 29 del 2018]; 39:11. Disponible en: doi:10.3899/jrheum.120598
89. Conrad K, Röber N, Andrade LE, Mahler M. The Clinical Relevance of Anti-DFS70 Autoantibodies. Clin Rev Allergy Immunol. [Internet] 2017 [Citado en julio 29 del 2018]; Apr;52(2):202-216. Disponible en: doi: 10.1007/s12016-016-8564-5.
90. Romero-Álvarez, V Acero-Molina, DA, Beltrán-Ostos A, Bello-Gualtero JM y Romero-Sanchez C. ANAS/DFS70, a possible biomarker in patients with early rheumatoid arthritis and their first-degree relatives Abstracts, 20th PANLAR Meeting. JCR J Clin Rheumatol. [Internet] 2018 [Citado en Julio 30 del 2018]; 24(April):66–7.
91. Gabriel J. Tobón, Cristian-Camilo Aragón, et al. Anti- DFS70 antibodies: a new useful antibody in the exclusion of autoimmune diseases. Rev Colomb Reumatol. [Internet] 2018 [Citado en Julio 30 del 2018]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.01.003>
92. Arteaga S, Urrego T, Peñaranda L, Londoño A, Cardenas M, Vanegas A, et al. 274 Prevalence of anti-dfs70 antibodies in a colombian cohort: a case-control study. In: Poster Session. Lupus Foundation of America; [Internet] 2017 [Citado en Julio 30 del 2018]; p. A125.3-A127. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2017-000215.274>
93. Mariz et al. Pattern on the Antinuclear Antibody–HEp-2 Test Is a Critical Parameter for Discriminating Antinuclear Antibody–Positive Healthy Individuals and Patients With Autoimmune Rheumatic Diseases. ARTHRITIS & RHEUMATISM. [Internet] 2011 [Citado en Julio 30 del 2018]; Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 191–200. Disponible en: DOI 10.1002/art.30084

94. MICHAEL MAHLER et al. Anti-DFS70/LEDGF Antibodies Are More Prevalent in Healthy Individuals Compared to Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* [Internet] 2012 [Citado en Julio 30 del 2018];39;2104-2110. Disponible en: <http://www.jrheum.org/content/39/11/2104>
95. Ian C. Scott et al. Predicting the Risk of Rheumatoid Arthritis and Its Age of Onset through Modelling Genetic Risk Variants with Smoking. *PLoS Genet.* [Internet] 2013 [Citado en Julio 30 del 2018]; Sep; 9(9): e1003808. Disponible en: doi: 10.1371/journal.pgen.1003808
96. Lena Innala, Ewa Berglin, Bozena Möller, Lotta Ljung, Torgny Smedby, Anna Södergren, Staffan Magnusson, Solbritt Rantapää-Dahlqvist, Solveig Wållberg-Jonsson. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* [Internet] 2014. [Citado en Agosto 3 del 2018]; Disponible en: doi.org/10.1186/ar4540
97. Deborah P.M. Symmons MD, MFPHM, FRCP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best practice and research clinical rheumatology.* [Internet] 2014. [Citado en Agosto 3 del 2018]; Vol. 16, No 5, pp. 707-722, 202. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/berh.2002.0257>
98. Holborow EJ, Weir DM, Johnson GD. A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei. *Br Med J.* [Internet] 1957. [Citado en Agosto 3 del 2018]; 2:732-734. Disponible en: PMC1962253
99. Robbins WC, Holman HR, Deicher H, Kunkel HG. Complement fixation with cell nuclei and DNA in lupus erythematosus. *Proc Soc Exp Biol Med.* [Internet] 1957 [Citado en Agosto 3 del 2018]; 96:575-579. Disponible en: PMID: 13505796
100. Aryeh M. Abeles, MD, Micha Abeles, MD. The Clinical Utility of a Positive Antinuclear Antibody Test Result. *Am J Med.*[Internet] 2013 [Citado en Agosto 3 del 2018]; Vol 126, No 4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.09.014>

101. Verstegen G, Duyck MC, Meeus P, et al. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large community hospital. *Acta Clin Belg.* [Internet] 2009 [Citado en Agosto 3 del 2018]; 64:317-323. Disponible en: DOI: 10.1179 / acb.2009.049
102. Hayashi N, Koshiba M, Nishimura K, et al. Prevalence of diseasespecific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol.* [Internet] 2008 [Citado en Agosto 3 del 2018]; 18:153-160. Disponible en: doi: 10.1007 / s10165-008-0028-1.
103. Wijeyesinghe U, Russell AS. Outcome of high titer antinuclear antibody positivity in individuals without connective tissue disease: a 10-year follow-up. *Clin Rheumatol.* [Internet] 2008 [Citado en Agosto 3 del 2018]; 27:1399-1402. Disponible en: doi: 10.1007 / s10067-008-0932-y.
104. Bengt-Olof Nilsson, Thomas Skogh, Jan Ernerudh, Boo Johansson, StureLöfgren, Anders Wikby, Charlotte Dahle. Antinuclear antibodies in the oldest-old women and men. *J Autoimmun* [Internet] 2006 [Citado en Agosto 3 del 2018]; 28:1e288. Disponible en: DOI: 10.1016 / j.jaut.2006.10.002
105. NobuhideHayashi, MasahiroKoshiba, KunihiroNishimura. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol* [Internet] 2008 [Citado en Agosto 3 del 2018]; 18:153–160. Disponible en: DOI 10.1007/s10165-008-0028-1
106. Isabel Bielsa Marsol. Dermatomiositis – Dermatomyositis. *Reumatol Clin.* [Internet] 2009 [Citado en Agosto 3 del 2018]; 5:216-22 - Vol. 5 Núm.5. Disponible en: DOI: 10.1016/j.reuma.2008.09.004
107. Anaya J, et al. Predicción de las enfermedades autoinmunes: mito, realidad y riesgo. *Med 16* [Internet] 2008 [Citado en septiembre 25 del 2018]; (1): 56-73. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v16n1/v16n1a09.pdf>
108. Aletaha D, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an

American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. [Internet] 2010 [Citado en septiembre 25 del 2018]; Sep;62(9):2569-81. Disponible en: DOI: 10.1002/art.27584.

9. ANEXOS

Anexo 1: Tabla tomada de “Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.” para el establecimiento de los criterios de inclusión de pacientes con Artritis Reumatoide.

Table 3. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA)‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)#	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)**	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)††	
Negative RF and negative ACPA	0
Low-positive RF or low-positive ACPA	2
High-positive RF or high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Normal CRP and normal ESR	0
Abnormal CRP or abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms§§	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

Anexo 2: Formato de recolección de datos y criterios de exclusión para individuos participantes del estudio.

1. FORMATO DE CRITERIOS DE EXCLUSION

FORMATO CRITERIOS EXCLUSIÓN

Fecha: _____ Género: F M Edad: _____

Nombre: _____ C.C: _____

Procedencia: _____

Paciente con proceso infeccioso en curso	SI__	NO__
Paciente con diagnóstico de otra enfermedad autoinmune.	SI__	NO__
Pacientes que rehúsen entrar al estudio y por tanto no firmen el consentimiento informado	SI__	NO__
Pacientes con dificultades para completar la información pertinente	SI__	NO__
Paciente con diagnóstico de EAS Pacientes que hayan recibido manejo con terapia biológica	SI__	NO__

Paciente con diagnóstico de AIJ Edad menor de 10 años	SI __	NO __
Pacientes que rehúsen entrar al estudio o cuyos padres no autoricen el ingreso al mismo	SI __	NO __
Recibió tratamiento periodontal en los últimos seis meses	SI __	NO __
Consumió Antibióticos en los últimos 3 meses	SI __	NO __
Paciente en lactancia o embarazo	SI __	NO __
Paciente con ortodoncia	SI __	NO __
Paciente con cáncer	SI __	NO __
Paciente con Diabetes	SI __	NO __
Pacientes con número de dientes menor de 6	SI __	NO __
Paciente reconoce porque perdió sus dientes	SI __	NO __

ACEPTADO SI NO

NOMBRE EXAMINADOR

FIRMA

Observaciones:

_____ DATOS

EPIDEMIOLOGICOS COMPLEMENTARIOS:

1. Tipo de Vivienda Propia:___ Arrendada:___ Común:___ Alojamiento:___
2. Estado Civil Casado:___ Soltero:___ Viudo:___ Unión libre:___
3. Nivel de estudios Primaria:___ Bachillerato:___ Universitario:___
4. Actividad económica Hogar:___ Independiente:___ Empleado dependiente:___ Pensionado:___
Estudiante:___
5. Actividad física SI:___ NO:___ Leve:___ Moderada:___ Excesiva:___
6. Talla:_____ Peso:_____
7. Paciente con exposición actual a cigarrillo. Cuantos diarios:_____ SI__ NO__
8. Paciente con exposición pasada a cigarrillo. Hace cuánto:_____ SI__ NO__
9. Paciente fumador pasivo. Hace cuánto:_____ SI__ NO__

2. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS PACIENTES CON AR y FAMILIARES :

Fecha:_____ Número._____

Nombre:_____ cédula:_____

Edad(años):_____ Sexo: M____F_____

Diagnóstico: Pre AR_____ Clínica_____ Familiar de AR_____

AR temprana: _____
Otros diagnósticos o comorbilidades: _____
Tratamiento actual: _____
Fuma: SI ___ NO ___ Fumó: SI ___ NO: ___ Hace cuanto _____ fumador
pasivo: _____ Hace cuánto: _____
Edad al Dx de la AR: _____ tiempo de diagnóstico: _____
ocupación: _____ Tipo de vivienda: _____ Estado
civil _____ Nivel de
estudio _____
Actividad Física:
Leve _____ Moderada _____ Fuerte _____
TTo biológico previo _____ DMARD
previo _____
Número de Articulaciones inflamadas _____
Número de articulaciones dolorosas _____
VAS pte _____ VAS del médico _____ SCDAI _____ RAPID
3 _____
HAQ _____ DAS28 _____ VSG _____ PCru: _____
Peso _____ talla-
estatura _____ IMC _____
MD Responsable _____

Anexo 3: Formato de consentimiento informado para los individuos participantes en el estudio.

**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

“NUESTRO RETO: LA EXCELENCIA EN SALUD”

Transversal 3° No. 49-02

Telefax 3486868 Ext. 5310 – 5311

Bogotá - Colombia

CONSENTIMIENTO INFORMADO

AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE LA MUESTRA DE SANGRE Y DE LA ENCI PARA UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Ma. Consuelo Romero Sánchez, MSc, PhD Teléfono: 348 6868 ext 5050 Hospital Militar, celular 3127771226

Verónica Romero Álvarez , MD. Teléfono: 3165773082. Universidad Militar Nueva Granada.

CO-INVESTIGADORES: Diana Alejandra Acero Molina. Teléfono: 3115014066. Laboratorio de Inmunología Hospital Militar Central.

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: Frecuencia de anticuerpos anti-DFS70 en pacientes con Artritis Reumatoide, familiares en primer grado y población sana: cohorte Hospital Militar Central.

El presente es un formato de aceptación para que mi muestra sea usada en un estudio sobre artritis. El término artritis agrupan a una serie de enfermedades que tienen como principal manifestación la inflamación de las articulaciones de la columna y en algunos casos de las manos, muñecas y codos. Por lo tanto la muestra tomada de sangre será estudiada para ver el contenido de sustancias y moléculas (Factor Reumatoide y DFS70 por diversas técnicas) que pueden ayudar a controlar y entender estas enfermedades.

Conozco que para el manejo actual correcto como paciente con artritis, familiar de un paciente con artritis o control, es importante que tomen muestras de sangre, por lo tanto autorizo para que una parte de la muestra sea usada en el estudio.

COMPENSACIÓN: Usted no recibirá dinero por participar en el estudio pero su ayuda en el futuro podría beneficiar a los pacientes con artritis, al obtenerse resultados científicos. Los costos del examen de sangre para evaluar sus defensas serán cubiertos por el estudio. Otros procedimientos para tratar la enfermedad que se realizaran posteriormente no serán cubiertos.

RIESGOS: Usted debe entender que los riesgos de estos procedimientos serán mínimos y para el presente protocolo se utilizarán las muestras previamente tomadas, por lo que no será sometido a una nueva punción a (ANAS IFI, ANAS/DFS70, ANAS LIA). Personal profesional con experiencia realizará todos estos procedimientos utilizando medidas de seguridad estandarizadas. Estos incluyen el uso de ropa protectora (blusas de laboratorio), guantes, tapabocas y gafas protectoras. Además todos los instrumentos serán esterilizados entre pacientes, y cuando es necesario materiales desechables serán utilizados y la toma de sangre no representará riesgo para usted ya que el volumen tomado corresponde a una mínima parte de la sangre comparado con la que se extrae cuando usted hace una donación de sangre. Después de la toma de sangre usted puede sentir un poco de dolor en el sitio y podría aparecer un morado en la piel que desaparecerá en unos días.

BENEFICIOS: Se le harán exámenes de sangre para evaluar el estado en que se encuentran sus defensas y la actividad de su artritis o en caso de ser familiar le servirá para conocer si alguno de estos marcadores de artritis se encuentra y tomar conductas preventivas tempranas.

CONFIDENCIALIDAD: Usted debe entender que toda la información obtenida en este estudio se mantendrá estrictamente confidencial, con la excepción de que la Ley requiera la información.

COMPLICACIONES: Usted debe recordar que la posibilidad de complicaciones por su participación en este estudio es muy baja. Si usted tiene alguna complicación usted puede llamar a los números de teléfono celulares de los investigadores encargados en el Hospital Militar que aparecen al inicio de este documento, ellos lo orientarán y le proporcionarán la información necesaria para su solución.

RETIRO DEL ESTUDIO: Usted está de acuerdo en que su participación en este estudio es completamente voluntaria y que puede retirarse del mismo en cualquier momento avisando con tiempo a los investigadores. Esta decisión no lo afectará en el presente o futuro. Es posible que alguno de los investigadores pueda retirarlo del estudio si es necesario al encontrar alguna situación que lo requiera para su beneficio.

DERECHOS DE LA PERSONA: A usted se le ha dado la oportunidad de preguntar acerca de este estudio y de su participación en él. Tiene derecho a que sus preguntas se respondan a su completa satisfacción. Usted debe hacer sus preguntas ahora antes de firmar este documento o en cualquier momento después de firmarlo. Si usted desea alguna otra información o tiene preguntas acerca de los derechos de una persona que participa en investigación, puede contactar a los investigadores encargados en cada

Universidad en cualquier momento a los números de teléfono que se encuentran en la parte inicial del documento. No habrá subordinación en los pacientes de las fuerzas militares.

ACUERDO: Yo he leído y entendido este informe de consentimiento. Estoy de acuerdo en que voy a participar en este estudio de investigación. Cuando firme este documento recibiré una copia de este informe de consentimiento.

_____/_____/_____
Nombre del Participante cédula Firma Fecha

Dirección teléfono
_____/_____/_____

Nombre del Testigo 1 y cédula Firma Fecha

Dirección y teléfono
_____/_____/_____

Nombre del Testigo 2 y cédula Firma Fecha

Dirección y teléfono

Dra. Verónica Romero.
Investigador Principal

Dra. María Consuelo Romero S.
Investigador Principal

En caso de inquietud comunicarse con: Responsable proyecto:
Dra. María Consuelo Romero S. teléfono 3486868 ext 5050