

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



FACTOR REUMATOIDEO EN ARTRITIS REUMATOIDEA

ERICK JULIAN ROSAL PALOMO

I. INTRODUCCION

II. ANTECEDENTES

III. OBJETIVOS

IV. HIPOTESIS

V. MATERIAL Y METODOS

VI. CONSIDERACIONES GENERALES: Historia del Factor Reumatoideo

- Definición
- Actividad Biológica de los Factores Reumatoideos.
- Efectos en el Metabolismo de las Inmunoglobulinas
- Papel en la Reacción Inflamatoria
- Importancia en Artritis Reumatoidea
- Asociación con otras enfermedades
- Detección

VII. PRESENTACION DE RESULTADOS

VIII. ANALISIS DE RESULTADOS

IX. CONCLUSIONES

X. RECOMENDACIONES

XI. BIBLIOGRAFIA

Como es sabido, las enfermedades reumáticas ocupan un lugar importante en la consulta médica diaria y dentro de ellas la artritis reumatoidea es frecuente.

Uno de los criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Reumatismo, en Artritis Reumatoidea, es la presencia de factor reumatoideo (FR), estando éste presente en aproximadamente el 75% de los pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) (24, 13).

Sin embargo, el factor reumatoideo no es específico para esta enfermedad, lo cual es comprobado por su hallazgo en otras enfermedades reumáticas que no son artritis reumatoidea y otras enfermedades no reumáticas. Incluso se ha encontrado que su frecuencia aumenta con la edad y ha sido encontrado en la población general normal con una frecuencia que oscila entre un 2 a (3).

El valor diagnóstico del factor reumatoideo aumenta cuando sus títulos son elevados y se han asociado a mayor duración y severidad de la enfermedad e incluso a artritis reumatoidea con manifestaciones extraarticulares como por ejemplo: nódulos reumatoideos, fibrosis pulmonar y vasculitis (16).

En el presente trabajo se estudian 50 pacientes con artritis reumatoidea clásica o definida, los cuales fueron diagnosticados por un mismo médico reumatólogo, en una clínica de enfermedades reumáticas de la práctica privada. Investigándose la relación que existe entre la titulación de el factor reumatoideo y actividad de enfermedad, analizándose la duración de la enfermedad, el sexo de los pacientes y el número de articulaciones afectadas.

ANTECEDENTES

Hasta el momento en Guatemala no hay ningún estudio realizado a este respecto (FR), sí lo hay relacionado con la enfermedad artritis reumatoidea (AR).

En 1960, en su tesis para la obtención del Título de Médico y Cirujano, la Dra. Robledo Taracena (23) estudia 17 casos de Artritis Reumatoidea en el Hospital Roosevelt de esta capital. Sin embargo, no tomó en cuenta la titulación del Factor Reumatoideo, encontrando como datos de interés que el promedio de Hematocrito obtenido fue de 39.9, la Velocidad de Sedimentación estuvo elevada en el 82.4% de los casos, la Capacidad Funcional de alto grado (III o IV) se correlacionó con la Velocidad de Sedimentación (V/S) elevada en 11 de sus 17 casos.

En su tesis de graduación el Dr. Mejía Lemus en 1980 (17) estudia 27 casos de artritis reumatoidea, en el Hospital General San Juan de Dios. Este estudio es de poca significancia en lo que respecta a sus hallazgos en Factores Reumatoideos, debido a que únicamente 7 pacientes tenían artritis reumatoidea clásica, 6 Definida y 14 posible. En este estudio el factor reumatoideo fue positivo en solo el 48%; esta baja positividad, tomando en cuenta que no se realizó la prueba a un 45% (12/27), encontrando que en el 88.8% la evolución era mayor de un año, la V/S* estaba elevada en un 66%, la Hemoglobina baja en un 33%. Llama la atención el número tan elevado de Pacientes con Artritis Reumatoidea Posible, ya que con la evolución, algunos de estos pacientes en ocasiones tienen una enfermedad que no necesariamente es Artritis Reumatoidea.

* Velocidad de sedimentación

En un estudio realizado por los Doctores Elmar Heimgartner y Rosenthal en una población indígena (Mazahua) del altiplano de México, encontraron datos de interés al estudiar 58 pacientes con artritis reumatoidea (6). El tiempo promedio de evolución era de 10.8 años. En los casos de artritis reumatoidea grado III y IV notaron una V/S más elevada, con valores entre 71 y 130 mm/2 hr. Los títulos de Latex en los casos Grado III y IV generalmente eran más altos que en las formas tempranas.

OBJETIVOS

1. Hacer una revisión bibliográfica sobre el Factor Reumatoideo y sus conceptos actuales.
2. Determinar la importancia que tiene la titulación del FR en Artritis Reumatoidea.
3. Analizar la relación que pueda existir entre títulos altos de FR y la actividad de la enfermedad.

HIPOTESIS

La titulación del Factor Reumatoideo en Artritis Reumatoidea no tiene ninguna relación con la actividad de la enfermedad.

MATERIAL

En el presente trabajo se utilizaron 50 historias clínicas de pacientes con artritis reumatoidea clásica o definida en la clínica de enfermedades reumáticas, las cuales tengan como mínimo - de exámenes de laboratorio: Prueba de Latex, con titulación, - hematocrito y velocidad de sedimentación.

METODO

El método empleado fue el deductivo, basado en el estudio retrospectivo de las historias clínicas. Para el efecto se utilizaron cuadros especiales donde se anotaron las diferentes variables estudiadas, siendo ellas: Edad, sexo, duración de la enfermedad, número de articulaciones afectadas, actividad funcional y títulos de factor reumatoideo. Cada variable de las cuales es - analizada posteriormente.

Los títulos de factor reumatoideo de cada paciente, se compararon con cada parámetro de la enfermedad, para así comprobar si existe relación entre la titulación del factor reumatoideo y la actividad de la enfermedad.

Se tomó como indicativo de actividad de enfermedad: Hematocrito bajo, velocidad de Sedimentación elevada, capacidad funcional de alto grado y presencia de nódulos reumatoideos. Los grados de capacidad funcional se clasificaron de acuerdo a la Sociedad Americana del Reumatismo, como sigue:

Grado I: Capacidad funcional completa, con posibilidad de desempeñar todas las funciones normales de trabajo sin obstáculos.

Grado II: Capacidad funcional adecuada para las actividades normales a pesar del obstáculo que suponen las molestias o el movimiento limitado de una o más articulaciones.

Grado III: Capacidad funcional adecuada para realizar sólo alguna o ninguna de las tareas usuales o del propio cuidado.

Grado IV: Incapacidad extensa o completa, que mantiene al paciente en cama o confinado a una silla de ruedas, permitiendo un grado mínimo o nulo de autocuidados.

Este último grupo no aparece ya que los pacientes estudiados son aquellos que acudieron a la consulta externa.

Las pruebas de factor reumatoideo fueron hechas sin excepción por aglutinación de Latex, efectuándosele titulación desde 1:20 hasta 1:10240 o mayor. Este y todos los demás exámenes se efectuaron en el mismo laboratorio.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis de resultados se agruparon en tablas de distribución de frecuencias. Para comprobar la significancia estadística se utilizó la T de Student con intervalos de confiabilidad del 95% y 99% ($t_{0,95}$ y $t_{0,99}$).

CONSIDERACIONES GENERALES

FACTOR REUMATOIDEO

HISTORIA

Cecil y sus colaboradores en 1931, quienes estaban interesados en la posible relación del estreptococo en la etiología de la artritis reumatoidea, encontraron alta actividad de aglutinación del suero, que se pensaba representaba grandes cantidades de anticuerpo al estreptococo. Sin embargo, es ahora sabido, que los pacientes con artritis reumatoidea tienen cantidades normales de anticuerpos al estreptococo, la actividad aglutinante - de los cuales está elevada en los sueros reumatoideos por los factores reumatoideos. En 1948, Rose, Ragan, Pearce y Lepman llamaron la atención a la aglutinación de células sensibilizadas de carnero. Observaciones similares fueron efectuadas por Waaler en 1940 en sueros de pacientes con artritis reumatoidea.

Después de 1948, numerosos sistemas fueron desarrollados para demostrar las actividades aglutinantes en el suero de artritis reumatoidea. Factores reumatoideos han sido ahora identificados en tres clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM (7, 11).

DEFINICION

Los factores reumatoideos constituyen una familia de anticuerpos (autoanticuerpos) que tienen el rasgo común de reaccionar con determinantes antigénicos presentes en la fracción Fc de las inmunoglobulinas IgG. Los factores reumatoideos clásicos, es decir los que se detectan por la prueba de Latex y la Reacción de Waaler-Rose, pertenecen a la clase de inmunoglobulinas M (IgM) con todas sus propiedades físicas, químicas e immunoquímicas.

Se trata de inmunoglobulinas con peso molecular de 1000,000 (macroglobulinas), de migración electroforética gamma rápida - con coeficiente de sedimentación de 19S y están constituidas por cinco subunidades, cada una de ellas con sedimentación 7S. La molécula total, en el laboratorio, puede ser separada en sus subunidades por los agentes reductores tipo cisteína, mercaptoetanol y penicilamina. También se ha demostrado actividad del factor reumatoideo (antigamaglobulinas) en anticuerpos de la clase IgG e IgA, pero debido al incremento de la actividad aglutinante de los anticuerpos IgM, las pruebas comunes miden principalmente - los factores reumatoideos IgM (1,2,13). Como todos los anticuerpos, éstos son producidos por células de la serie linfoplasmocitaria localizadas en los ganglios, en el bazo y también en el infiltrado profundo de la membrana sinovial reumatoide (20).

ACTIVIDAD BIOLOGICA DE LOS FACTORES REUMATOIDEOS

Se ha dicho que los factores reumatoideos pueden tener un papel protector en la economía del cuerpo. La habilidad de los factores reumatoideos para combinarse con complejos solubles de antígeno-anticuerpo, permite que se vuelvan insolubles y más fácilmente aclarados por el sistema reticuloendotelial.

Gouh y Davis, notaron que el factor reumatoideo es capaz de bloquear la habilidad de agregados de antígeno-anticuerpo, - de inmovilizar el complemento de un suero, de lo cual ha aparecido demostración in vivo. Human inyectó en ratas intraperitonealmente IgG y factor reumatoideo, fallando en disminuir la concentración de complemento sérico en la rata. La idea presentada por éstos investigadores fue que, en su habilidad para ayudar a prevenir la fijación del complemento por complejos antígeno-anticuerpo, el factor reumatoideo puede proveer un medio de protección contra reacciones parecidas a la enfermedad del suero.

Los factores reumatoideos en modelos experimentales, protegen a las células blancas del efecto destructivo directo de los anticuerpos. Así Schmid y Roitt mostraron que los factores reumatoideos pueden prevenir lesión inmune a células tiroideas *in vitro*. Davis y Bollet comprueban que inhiben la lesión inmune a la mitocondria. Romeyn y Bowman escribieron que inhiben la lisis inmune de células rojas (8).

Por otra parte, Messner y colaboradores (15) han indicado que factores reumatoideos pueden alterar la actividad de opsonización de anticuerpos 7S IgG, como se demuestra en pacientes con endocarditis bacteriana subaguda. Cuando el factor reumatoideo está presente en el sistema, la opsonización de la bacteria cubierta con anticuerpo es deficiente y la fagocitosis de la misma se encuentra reducida al compararla al mismo sistema sin factor reumatoideo. En el caso de endocarditis bacteriana se postula que el apareamiento del factor reumatoideo favorece la perpetuación de la infección y podría explicar la susceptibilidad aumentada a la infección de los pacientes con artritis reumatoidea.

EFFECTOS EN EL METABOLISMO DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Se ha demostrado por estudios del catabolismo de la IgG - que la interacción de ésta con el factor reumatoideo (FR) si ocurre en vivo. Estudios de Harris y Vaughan y de Gordon, Eisen y Vaughan, han indicado que la presencia de FR en altas concentraciones en sueros de individuos, pueden ser acompañados por un cambio no muy brusco en el metabolismo de las inmunoglobulinas. Catsoulis et al. falló en encontrar desaparición aumentada de IgG normal en conejos inmunizados con gamma globulina autóloga desnaturalizada con producción resultante de actividad similar a el FR. Por otra parte, Davis y Torrigiani, notaron disminución incrementada del agregado de IgG, o por (tg) tiroglobuli-

na dada como un complejo Tg-anti Tg, cuando el factor reumatoideo estaba presente.

Las observaciones de Waldmann, Johnson y Talal proveen evidencia adicional que el factor reumatoideo puede influenciar el metabolismo de la inmunoglobulina. Ellos estudiaron un paciente con síndrome de Sjögren que tenía una alta concentración en el suero de IgM monoclonal con actividad de factor reumatoideo que formaba *in vivo* complejos solubles de IgM-IgG a temperatura corporal. La evidencia indica que IgM anti-IgG no solo acelera el catabolismo de IgG, sino también interfiere con su síntesis (9).

PAPEL EN LA REACCION INFLAMATORIA

El primer estudio *in vivo* en sugerir que el factor reumatoideo (FR) puede ser capaz de producir daño tisular fue el de Baum et al. (10) Estos investigadores mostraron que cuando fracciones de suero enriquecidos con factor reumatoideo se inyectaron en las arterias mesentéricas de la rata, vasculitis se produjo.

Incremento en la evidencia indica que los factores reumatoideos participan en la patogénesis de la artritis reumatoidea, a través de la formación de complejos inmunes antígeno-anticuerpo.

Complejos de FR IgG existen en el fluido sinovial y son ingeridos por las células fagocíticas del sinovio y del fluido sinovial, depósitos de inmunoglobulinas han sido encontradas en el tejido sinovial, cartilago y ligamentos. Complemento hemolítico y componentes del complemento están disminuídos en el líquido sinovial. El proceso que inicia la activación de este proceso permanece sin descubrirse.

El posible papel patógeno del FR en la inflamación distante a la membrana sinovial ha sido estudiado menos completamente. Sin embargo, hay evidencia que indica que el FR participa en el desarrollo de manifestaciones extraarticulares (26).

Se ha demostrado que la lisis de células sensibilizadas con anticuerpos en presencia de complemento, aumenta cuando se adiciona factor reumatoideo.

Experimentos con complejos inmunes muestran que la mayor parte de la fijación del complemento es debida a la presencia en el complejo, del factor reumatoideo.

Es conocida la capacidad inflamatoria de la activación del complemento con liberación de sustancias similares a las quininas, anafilotoxinas y productos quimiotácticos. La IgM y por lo tanto el FR es capaz de activar el complemento.

La fagocitosis de complejos inmuno solubles o agregados de IgG por leucocitos polimorfonucleares normales, es aumentada por la presencia del FR. Fagocitosis de bacterias cubiertas por opsoninas con IgG, fueron inhibidas por el FR, pero sólo cuando el suero opsonizado fue diluido y el complemento fue inactivado por calentamiento.

IMPORTANCIA DEL FACTOR REUMATOIDEO EN ARTRITIS REUMATOIDEA

La positividad del factor reumatoideo en artritis reumatoidea varía según ha sido descrito por varios autores (1,2,12,13), oscilando su porcentaje entre un 75% y 85%. Sin embargo, pruebas negativas no excluyen a la enfermedad, si tomamos en cuenta que existe un porcentaje de aproximadamente 15% y 20% de pa-

cientes con AR que tienen factor reumatoideo negativo (Seronegativos). Además, la prueba del Látex puede ser negativa en el inicio de la enfermedad para luego volverse positiva al cabo de 6 meses a 2 años de evolución de la enfermedad (20).

La Titulación del Factor Reumatoideo (FR) juega un papel importante en la enfermedad, ya que títulos elevados, se relacionan con enfermedad más severa con manifestaciones extrarticulares y peor pronóstico.

Así, Gordon (4) en el estudio de 127 pacientes hospitalizados con un 76% de manifestaciones extraarticulares incluyendo nódulos, fibrosis pulmonar, vasculitis digital, ulceraciones de la piel, linfadenopatía, neuropatía no compresiva, esplenomegalia, epiescleritis y pericarditis; indicó que cuando se asocia una o más de estas manifestaciones extraarticulares con artritis reumatoidea, se correlaciona con la presencia de inflamación articular persistente, cambios radiográficos más severos de destrucción articular, presencia de inmunocomplejos y altos títulos de FR.

Mongan (18) en un estudio de 136 pacientes con artritis reumatoidea demostró que vasculitis ocurrió exclusivamente en pacientes seropositivos, con FR en títulos altos y se correlacionó con enfermedad articular más severa y destructiva y peor pronóstico.

Jasin et al. (14) describió 2 pacientes con artritis reumatoidea nodular con síndrome de hiperviscosidad, teniendo ambos pacientes títulos altos de FR y grandes complejos intermediarios de IgG. Sugiriendo que la alta viscosidad sérica era dada por la interacción del FR con complejos intermediarios de IgG.

Más recientemente Richard M. Pope (21,22) encuentra en el suero de pacientes con artritis reumatoidea y altas concentra-

ciones de FR, elevación ligera de la viscosidad sérica. Sin embargo, marcado incremento en la viscosidad sérica y el Síndrome de Hiperviscosidad, ha sido descrita solo en algunos pacientes con artritis reumatoidea o variantes de ésta.

El también asocia la presencia del Síndrome de Hiperviscosidad con la formación de grandes cantidades de complejos inmunes, llamados complejos intermediarios compuestos predominantemente de IgG y asocia su formación a la presencia de factores reumatoideos IgG.

Panush et al. (19) en un interesante estudio de cinco pacientes con artritis reumatoidea asociada a eosinofilia periférica, encontró entre sus hallazgos que había correlación entre títulos elevados de FR y mayor duración de la enfermedad y una clase funcional grado III o IV.

Además, factores reumatoideos en títulos altos, también han sido encontrados en pacientes con Fibrosis Pulmonar Reumatoide (5, 26).

Asimismo, han sido encontrados FR en derrames pericárdicos de pacientes con artritis reumatoide, análogos a los encontrados en el líquido sinovial (25).

Todo lo anterior apoya el concepto de que la titulación del factor reumatoideo es de gran importancia en artritis reumatoidea y que la presencia en títulos elevados deben poner al médico alerta en la búsqueda de manifestaciones sistémicas de la enfermedad.

ASOCIACION CON OTRAS ENFERMEDADES

El factor reumatoideo (FR) se ha encontrado presente en otras enfermedades crónicas que no son artritis reumatoidea (AR).

De hecho éstos factores pueden estar presentes en poblaciones normales en proporciones que oscilan entre un 2 y 6% (3). De interés es el hecho que en algunas poblaciones de personas por arriba de los 65 años, hay un incremento en la proporción de la actividad de factor reumatoideo positivo en el suero, especialmente por la prueba de fijación del Látex (12, 16, 28). Este fenómeno pareciera indicar que el proceso de envejecimiento se asocia a un incremento en la producción de autoanticuerpos.

El Factor Reumatoideo puede ser encontrado en las siguientes enfermedades: Enfermedades Reumáticas que no son Artritis Reumatoidea; Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Poliarteritis Nodosa, Escleroderma, Artritis Reumatoide Juvenil, Dermatomiositis. Enfermedades Infecciosas; Endocarditis Bacteriana Sub-Aguda, Endocarditis Aguda por Estafilococo en Drogadictos, Lepra, Sífilis, Mononucleosis Infecciosa, Tuberculosis, Enfermedades Parasitarias: Kal-Azar, Esquistosomiasis; Otras Enfermedades: Hipergamaglobulinemias por cualquier causa, Hepatopatías Crónicas, Sarcoidosis, Silicosis, Lepra, Hipertensión Pulmonar Idiopática, Fibrosis Pulmonar Idiopática, Macroglobulinemia de Waldenström, después de vacunación y Carcinomas (1, 3, 12, 15, 18). - El Síndrome de Sjögren asociado o no a artritis reumatoidea se asocia con positividad elevada del Factor Reumatoideo.

DETECCION DE LOS FACTORES REUMATOIDEOS:

Numerosas pruebas han sido diseñadas para determinar la actividad de el factor reumatoideo. La base de todos los métodos utilizados actualmente para la detección del mismo, incluyen

la presencia de un sistema indicador particular conteniendo un número grande de moléculas IgG a el cual el factor reumatoideo se une. Cualquiera de las dos, IgG humana o de conejo está ligada al portador particular y la presencia del FR es entonces reconocida por aglutinación o floculación del sistema indicador respectivo. Las partículas del portador utilizadas incluyen eritrocitos, látex, carbón y bentonita. Cada método tiene sus ventajas y limitaciones con respecto a la reproductibilidad, estandarización, especificidad y sensibilidad. Los sistemas de pruebas a ser descritos incluyen la aglutinación de látex en portaobjetos y la dilución en tubos de látex de Singer y Plotz. Estas pruebas que utilizan fracción Cohn II como fuente antigénica han conseguido una popularidad bastante grande por ser rápidos, confiables y a la disponibilidad de los reactivos.

Debido a que la IgM funciona adecuadamente en las reacciones de aglutinación, en los sistemas empleados primariamente se detecta factor reumatoideo IgM. La detección de los factores reumatoideos IgG o IgA requiere de técnicas más sofisticadas y que consumen más tiempo, por lo que son reservadas para propósitos de investigación. A continuación se describen las técnicas para realizar las pruebas de látex.

PRUEBA DE LA AGLUTINACION EN PORTAOBJETOS DE LA INMUNOGLOBULINA G HUMANA DE LATEX.

MATERIALES:

Portaobjetos serológico con seldas divididas
Baño de agua calentada a 56° C
Tubos de ensayo para reactivos y suero
Medidor de PH
Palillos aplicadores de madera

REACTIVOS:

1. Reactivo de IgG humana de látex.
2. Solución buffer de Glicina salina (GBS). En un frasco volumétrico de 2 litros agregar 15 g de hidrocloreuro de glicina y 20 g de NaCl. Agregar casi 2 litros de agua destilada y ajustar el Ph a 8.2, usando 3 a 4 c.c. de 1.0 NaOH. Llegar al volumen final de 2 litros con agua destilada.

PROCEDIMIENTO:

1. Calentar el suero inactivado por 30 minutos en un baño de agua calibrado a 56°C (esta etapa es esencial para inactivar Clq, que puede producir una reacción de aglutinación falsa positiva).
2. Diluir el suero a 1:20 agregándole 0.1 a 1.9 c.c. de GBS.
3. En un portaobjetos con seldillas divididas agregar 0.04 cc de suero diluido y una gota del reactivo de látex no diluido. Mezclarlo completamente con un palillo aplicado.
4. Leer después de 5 minutos de incubación a temperatura ambiente por inspección contra un fondo negro. Anotar como sigue de 1 + a 4 +, con 4+ designando la aglutinación de todas las partículas de latex.
5. Incluir controles positivos y negativos de suero con cada grupo de muestras analizadas.

METODO DE TUBO DE ENSAYO DE DILUCION DE LA IgG HUMANA DE LATEX

MATERIALES:

Partículas de Látex de Polystireno, 0.81 μ m en diámetro.

Utilizar partículas de latex para facilitar la lectura de la reacción de floculación.

Tubo de ensayo de 10 por 25 mm.

Pipetas ajustables

Centrífuga: cualquier sero-centrífuga es aceptable.

Fotómetro capaz de medir la transmisión de la luz a 650 nm.

Reactivos:

1. GBS (0.1 M, Ph 8.2)

2. Solución de almacenamiento de fracción Cohn II. A 0.025 g de fracción II liofilizada agregar incrementos de 10 cc de GBS, mezclándolo bien hasta que 50 cc hayan sido agregados y el polvo esté completamente disuelto. Diluir a 150 cc con GBS y almacenar la solución a 4°C (máximo tiempo de almacenamiento es de 4 semanas). Antes del uso agitar la solución a 1000 x g por minuto para quitar las partículas debridadas.

3. Sensibilización de las partículas de látex con la solución de almacenamiento de la fracción II. Agregar 1.0 cc de partículas de látex a 100 cc de GBS. La concentración de las partículas de látex es entonces chequeada agregando una cantidad alícuota de látex a una cubeta (13 por 13 por 100 mm) y luego

medir la transmisión de la luz a 650 nm; una concentración apropiada debe estar en el rango de 5 a 7%. Agregar 5 cc de solución de fracción II e incubarlo a 37°C por 90 minutos. Las partículas de látex sensibilizadas deben ser preparadas diariamente.

PROCEDIMIENTO:

1. Caliente el suero inactivado por 30 minutos a 56°C y diluirlo a 1:20, utilizando 0.1 cc de suero y 1.9 cc de GBS en tubos de ensayo de 10 por 75 mm.

2. Coloque 1.0 cc de GBS en ocho tubos adicionales y diluya seriadamente el suero de prueba con 1.0 cc del primer tubo, descartando 1.0 cc del noveno tubo de ensayo.

3. Agregue 1.0 cc del reactivo de IgG humana de látex (como se ha preparado arriba) a cada tubo y a un tubo de control adicional conteniendo 1 cc de GBS sola. Incube por 30 min. a 4°C, por 90 min. a 56°C y por 5 min. a temperatura ambiente.

4. Centrifugarlo en una sero-centrífuga (1000 x g) por 5 min.

5. Lea la reacción de floculación al golpear levemente el tubo para desalojar los gránulos, y ver enfrente de la lámpara del microscopio teniendo una intensidad de luz de 60 W. Si el precipitado se rompe en pequeñas partículas y el supernadante permanece claro, la reacción es positiva. Si el precipitado se rompe dentro de un patrón nebuloso, la prueba es negativa. Las diluciones del tubo más altas mostrando floculación, definen el título del factor reumatoideo. La prueba es considerada positiva -

cuando la floculación ocurre a títulos mayores de 1:160.

6. Estandarice la prueba con sueros de referencia confiables, con títulos conocidos. (25)

PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

Factor Reumatoideo	No. de Pacientes	Porcentaje
Positivo	43	86%
Negativo	7	14%
Total	50	100%

CUADRO No. 2

Edad del Paciente (en Años)	Frecuencia		Porcentaje
	Femenino	Masculino	
20 - 29	5	0	10%
30 - 39	8	1	18%
40 - 49	8	4	24%
50 - 59	9	2	22%
60 - 69	9	2	22%
70 - 79	1	0	2%
80 y más	1	0	2%
TOTAL	41 (82%)	9 (18%)	100%

CUADRO No. 3

Duración de la Enfermedad (En Años)	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 1	11	22%
1 - 5	26	52%
6 - 11	7	14%
12 - 17	3	6%
18 - y mayor	3	6%
Total	50	100%

CUADRO No. 4

Títulos de Factor Reumatoideo	No. de Pacientes	Duración Promedio (En Años)
Negativo	7	3.4
1:20-1:160	8	2.4
1:320 - 1:1280	19	3.3
1:2560 - y Mayor	16	7.4
Total	50	

CUADRO No. 5

Títulos de Factor Reumatoideo	No. de Pacientes	Edad Promedio (En Años)
Negativo	7	55.6
1:20 - 1:160	8	46.4
1:320 - 1:1280	19	44
1:2560 - y Mayor	16	49.8
Total	50	

CUADRO No. 6

Título de Factor Reumatoideo	No. de Pacientes	No. de Articulaciones con Sinovitis (Promedio)
Negativo	7	6.7
1:20 - 1:160	8	7.2
1:320 - 1:1280	18	6.8
1:2560 - y Mayor	15	8.5
Total	48	

CUADRO No. 7

Título de Factor Reumatoideo	No. de Pacientes	Hematocrito Promedio %
Negativo	6	39.1
1:20 - 1:160	8	39.3
1:320 - 1:1280	18	39.3
1:2560 - y Mayor	15	37.5
Total	47	

CUADRO No. 8

Título de Factor Reumatoideo	No. de Pacientes	Velocidad de Sedimentación Promedio mm/Hra.
Negativo	6	44.5
1:20 - 1:160	8	61.2
1:320 - 1:1280	17	56.3
1:2560 - y Mayor	16	51.9
Total	47	

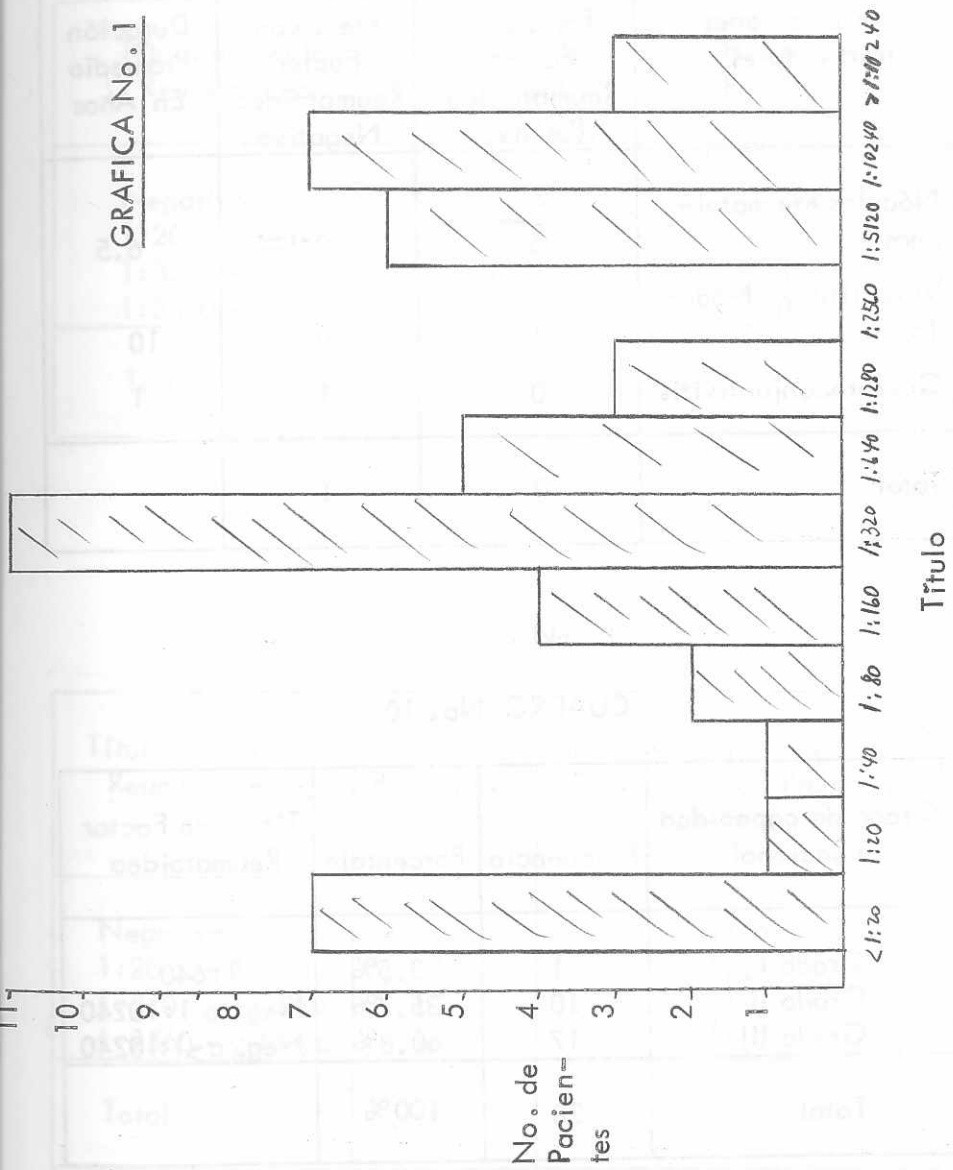
CUADRO No. 9

Manifestaciones Extrarticulares	No. de Ptes. con Factor Reumatoideo Positivo	No. de Ptes. con Factor Reumatoideo Negativo	Duración Promedio En Años
Nódulos Reumatoideos	5	0	6.5
Vasculitis y Nódulos	1	0	10
Queratoconjuntivitis	0	1	1
Total	7	1	

CUADRO No. 10

Grado de capacidad Funcional	Frecuencia	Porcentaje	Título de Factor Reumatoideo
Grado I	1	3.5%	1:640
Grado II	10	35.7%	Neg. a 1:10240
Grado III	17	60.8%	Neg. a >1:10240
Total	28	100%	

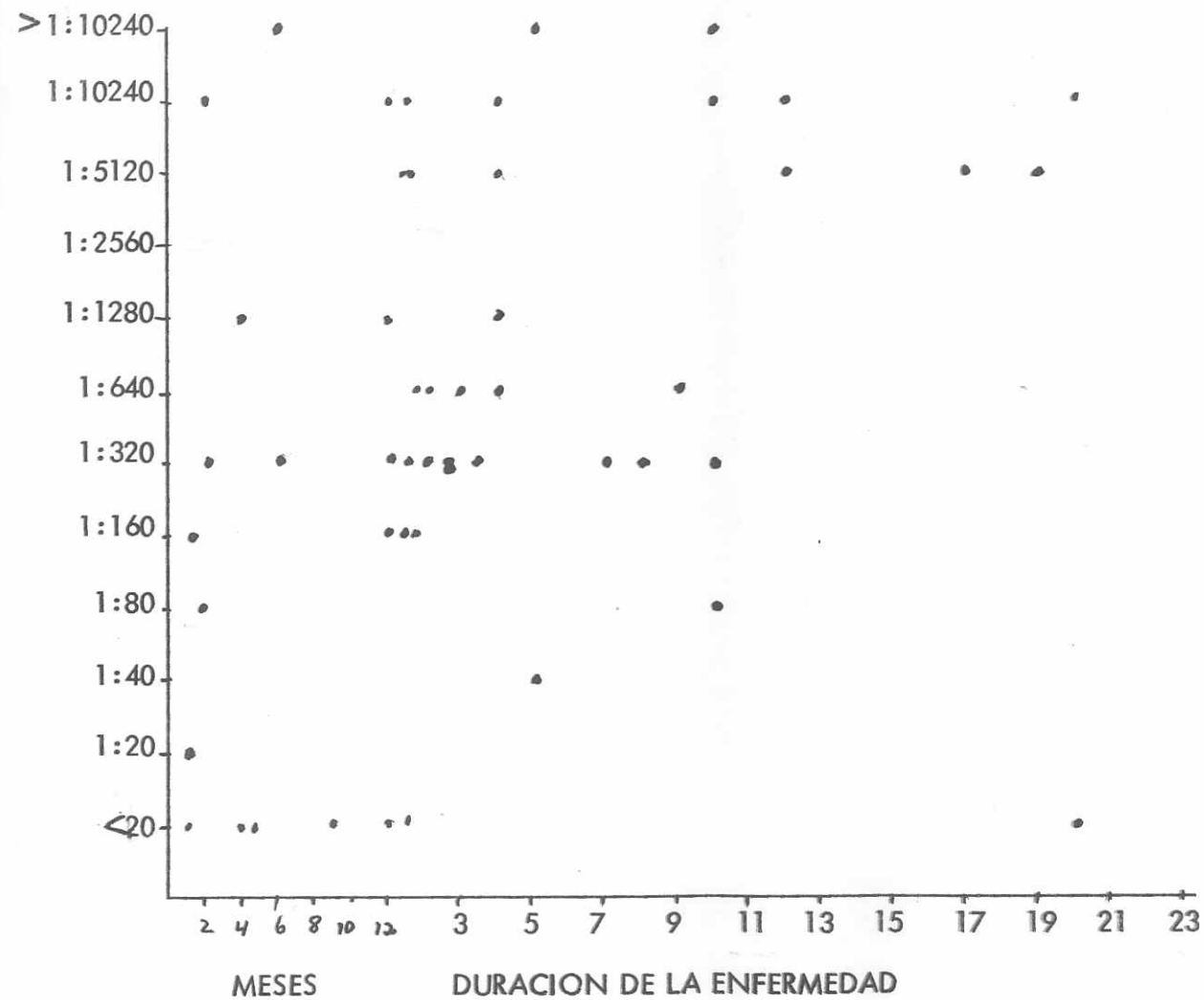
GRAFICA No. 1



ENFERMEDAD

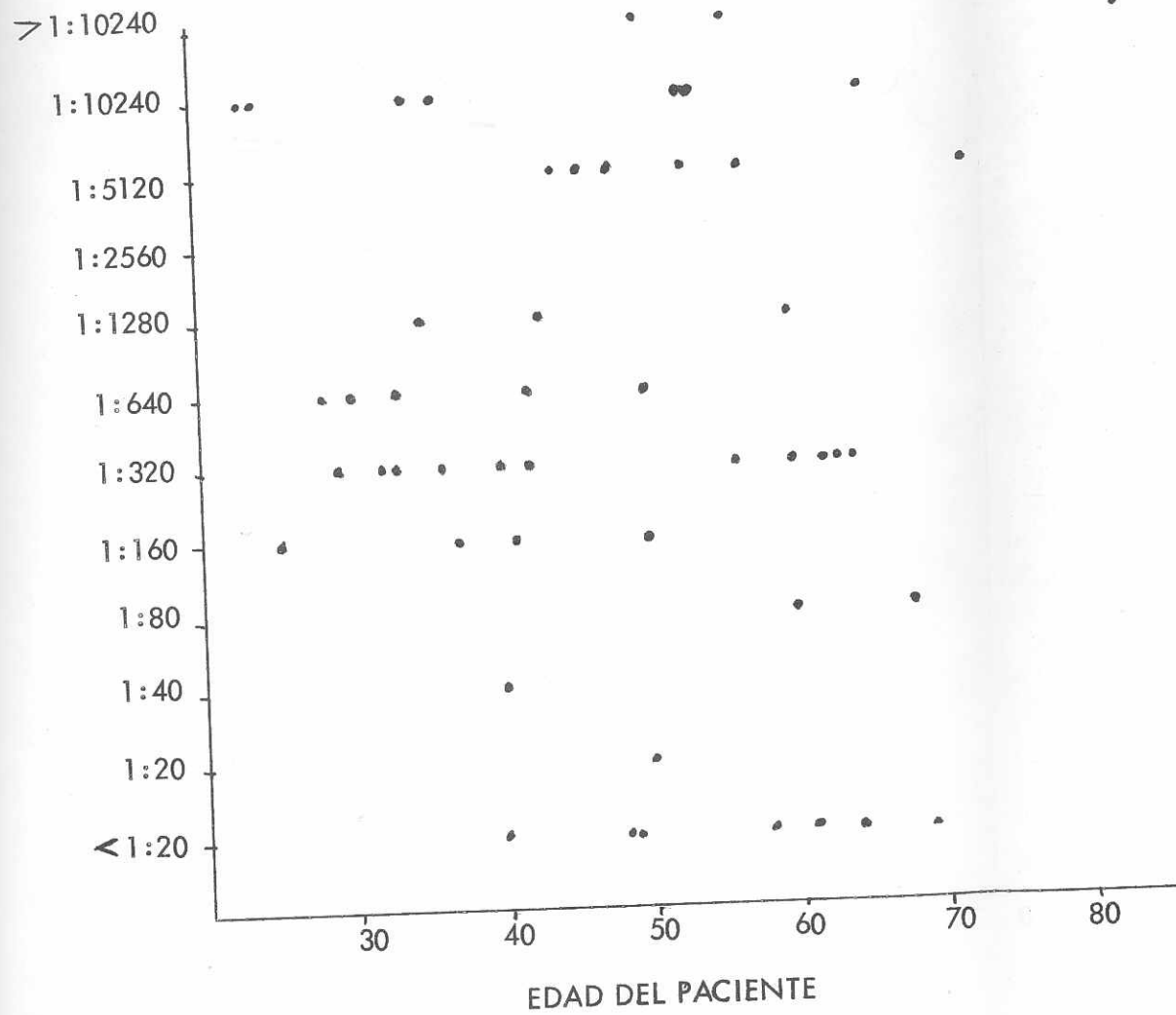
Título de Factor
Reumatoideo

GRAFICA No. 2



GRAFICA N^o. 3

Título de Factor
Reumatoideo



ANALISIS DE RESULTADOS

En el presente estudio el total de casos estudiados fueron 50; encontrando que un 86% tuvieron factor reumatoideo positivo y un 14% negativo (ver cuadro y gráfica No. 1).

De el total de pacientes estudiados, la artritis reumatoidea predominó en el sexo femenino en relación de 4:1, lo cual es similar a las series reportadas. En lo que respecta a las edades de los pacientes, se encontró que su distribución fue similar, sin predilección por ningún grupo etario, abarcando principalmente la edad productiva (20 a 69 años), no se incluyó en nuestro estudio el grupo infantil (ver cuadro No. 2).

Pudimos observar que sólo el 22% de los pacientes, tuvo una enfermedad con duración menor de un año (ver cuadro No. 3).

Se analizó la significancia estadística que pueda tener la titulación del factor reumatoideo con respecto a la duración promedio de la enfermedad en cada grupo; encontrándose que la duración de la enfermedad no necesariamente se correlaciona con títulos positivos de factor reumatoideo, ya que existe un grupo de pacientes seronegativos que tienen una duración similar a la de pacientes seropositivos. Sin embargo en los pacientes con factor reumatoideo positivo, la duración de la enfermedad aumentó a medida que se elevaron los títulos de factor reumatoideo, siendo esto estadísticamente significativo (ver cuadro No. 4 y gráfica No. 2).

Pacientes con factor reumatoideo negativo, tuvieron una edad promedio mayor que los pacientes con FR positivo. Con lo que se demuestra que, la edad, no se relaciona con los títulos del

factor reumatoideo (ver cuadro No. 5 y gráfica No. 3).

Con respecto a el número de articulaciones afectadas con sinovitis en relación a los títulos de factor reumatoideo no se encontró correlación, ya que el grupo de pacientes seronegativos tenían participación articular similar a un grupo de pacientes con FR positivo. Sin embargo en el grupo con factor reumatoideo a títulos elevados (1:2560 y mayor), hay mayor compromiso articular, lo que podría reflejar mayor severidad de la enfermedad, aun que ésto estadísticamente no es significativo (ver cuadro No. 6).

El examen de hematocrito se encontró que fué realizado en 47 pacientes de los 50 estudiados. Observándose que tanto en los pacientes seronegativos como en los seropositivos osciló alrededor de 39%, excepto en el grupo con títulos elevados (1:2560 y mayor) que fue de 37%, no teniendo esto significancia estadística. Por lo que en nuestro estudio, los títulos positivos y/o elevados de factor reumatoideo no se correlacionaron con éste parámetro (Ht) de actividad de enfermedad (ver cuadro No. 7).

La velocidad de sedimentación, que también la utilizamos como parámetro de actividad de enfermedad, no tiene relación estadísticamente significativa con respecto a la negatividad o positividad del factor reumatoideo (ver cuadro No. 8).

Analizamos las manifestaciones extrarticulares encontradas en los pacientes con artritis reumatoidea, observando que la mayoría (6/7) tuvieron factor reumatoideo positivo, oscilando los títulos entre 1:80 a $\geq 1:10240$. Un paciente presentó vasculitis y nódulos, teniendo FR a títulos elevados ($\geq 1:10240$). Este grupo de pacientes tuvo una enfermedad crónica con una duración mayor de 6 años. Un paciente con FR negativo tuvo queratoconjuntivitis, no sabemos si éste cuadro formaba parte de su enfermedad reumática o fue manifestación de patología únicamente ocu-

lar. La duración de su enfermedad fué de sólo un año al momento de la consulta, éste paciente podría pertenecer al grupo que al inicio tiene factor reumatoideo negativo para luego con el tiempo y evolución de la enfermedad, volverse positivo, lo cual se comprobará con su seguimiento (ver cuadro No. 9).

Solamente 28 pacientes contestaron el interrogatorio para poder clasificar su grado funcional. La mayor parte de ellos (60%) tenían incapacidad de alto grado, pero el factor reumatoideo se encontró tanto negativo como positivo a títulos altos, independientemente del grado funcional. Por lo que la incapacidad funcional no necesariamente se correlaciona o existe sólo en pacientes con títulos de FR altos (ver cuadro No. 10).

CONCLUSIONES

- 1.- La artritis reumatoidea tiene predilección por el sexo femenino.
- 2.- Cuando consultaron los pacientes incluidos en este estudio, la duración de su enfermedad era generalmente mayor de un año.
- 3.- Existe un grupo de pacientes con artritis reumatoidea que tiene factor reumatoideo negativo (14%). Sin embargo en éstos pacientes la participación articular, duración de la enfermedad y edad de aparición de la misma son similares a los pacientes con factor reumatoideo positivo.
- 4.- El 80% de los pacientes presentaron positividad del factor reumatoideo con títulos que oscilaron desde 1:20 hasta >1:10240, siendo el título más frecuente; 1:320.
- 5.- Las manifestaciones extrarticulares como nódulos reumatoideos y vasculitis se encontraron exclusivamente en pacientes con factor reumatoideo positivo, sugiriendo que la seropositividad se asocia a mayor enfermedad extraarticular.
- 6.- Los parámetros utilizados como criterios de actividad de la enfermedad; hematocrito, velocidad de sedimentación y capacidad funcional de alto grado, no necesariamente tienen relación con los títulos de factor reumatoideo, ya que al compararlos no se encontró diferencia estadística. El otro criterio de actividad de enfermedad: nódulos reumatoideos, sí tuvo relación con títulos positivos de factor reumatoideo, sugiriendo que éstos pacientes tienen una enfer-

medad más grave que los pacientes seronegativos.

- 7.- La duración de la enfermedad en pacientes con factor reumatoideo negativo o positivo puede ser similar. Aunque en el grupo de pacientes con factor reumatoideo positivo, se demostró estadísticamente que, su título aumenta en relación con la duración de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

- 1.- Tener presente que si bien, la positividad del factor reumatoideo es un criterio diagnóstico útil en artritis reumatoidea, su negatividad no excluye la enfermedad y en éstos casos su diagnóstico debe basarse en los hallazgos clínicos.
- 2.- Al solicitar a un laboratorio prueba de factor reumatoideo (Látex), pedir que le efectúen diluciones.
- 3.- Recordar que títulos elevados de Factor reumatoideo, nos deben poner alerta en la búsqueda de manifestaciones extrarticulares de la enfermedad.
- 4.- Repetir la prueba de factor reumatoideo a los pacientes con artritis reumatoidea temprana y con factor reumatoideo negativo, ya que existe un grupo de pacientes que al inicio de la enfermedad pueden ser seronegativos, para luego volverse seropositivos con el transcurso del tiempo.

BIBLIOGRAFIA

1. ALARCON SEGOVIA, Donato. Introducción a la Reumatología. Exámenes de Laboratorio en los Padecimientos Reumáticos. México, Sociedad Mexicana de Reumatología, 1977. 225 p. (p. 31-32)
2. CECIL-LOEB. Tratado de Medicina Interna. Décimocuarta edición. México, D.F. Nueva Editorial Interamericana (c 2975). Tomo I., p 1039 (170-171)
3. FARRERAS VALENTI, Pedro. Medicina Interna. Barcelona. Editorial Marín 1978. p 953-54.
4. GORDON, D.; Rheumatoid Arthritis. Extra-Articular Features. Am. J. Med. 54:445, 1973.
5. HAVERS-LAMONT, et al. Rheumatoid Factor and Immunology. Bulletin on Rheumatic Diseases. 12:2 Sept. 1961.
6. HEIMGARTNER, Elmar y ROSENTHAL, Moshe. La Artritis Reumatoide en una Población Indígena. Bol. Sanit Panam 86:4, 1979.
7. HOLLANDER, J.L., McCARTY, Daniel. Arthritis. Rheumatoid Factors. Eighth Edition. Philadelphia Lea and Febiger 1972; p 1593 (p. 154-55).
8. IBID. Biologic Activities of the Rheumatoid Factors 162.

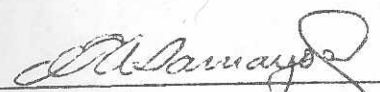
9. IBID Effects on Immunoglobulin Metabolism. p. 163.
10. IBID Role in the Inflammatory Response. p. 163-64.
11. HOLLANDER, J.L., Rawson A.J. Gamma Globulin, Rheumatoid Factors and Rheumatoid Arthritis. Bull Rheum Dis. 18:502-5, April 1968.
12. HOLLINGSWORTH, J. William Artritis y Fisioterapia. Pruebas de Laboratorio en las Enfermedades Reumáticas. México, F. Edit. Fournier (c 1973) p. 527 (p. 162-65).
13. HOLLINGSWORTH, J. William; SAYKALY, J. Ronald.- The Medical Clinics of North America. Systemic Complications of Rheumatoid Arthritis. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 61:2 March - 1977.
14. JASIN, Hugo E. et al. Rheumatoid Hyperviscosity Syndrome. The American Journal of Medicine 49: 484, 1970.
15. MESSNER, R. P. et al. Rheumatoid Factors in Subacute Bacterial Endocarditis -bacterium, duration of - disease or genetic predisposition. Ann. Intern Med. 68:746-756, April 1968.
16. McDUFFIE, Frederic, C. BUNCH, Thomas W. Immunologic Test in the Diagnosis of Rheumatic Diseases. Bull Rheum Dis. 27:900-5, 1976-77.
17. MEJIA LEMUS, Víctor F. Artritis Reumatoidea (estudios realizados en el Hospital General San Juan de

- Dios; presentación de 27 casos) Tesis de Graduación presentada en su acto de investidura como Médico y Cirujano; 1980.
18. MONGAN, Edward S. et al. A Study of the Relation of Seronegative and ropositive Rheumatoid Arthritis to Each Other and to Necotizing Vasculitis. Ar J. of Med. 47:23, July 1969.
19. PANUSH, R.S., FRANCOA, A.E. and SCHUR, Rheumatoid Arthritis Associated with Eosinophilia. Ann. Intern Med. 75:199-205, 1971.
20. PELTIER, André. Serología de las Poliartritis. Document Geigy. 1977.
21. POPE, Richard M. et al. Rheumatoid Arthritis Associated with Hyperviscosity Syndrome and Intermediate Complex Formation. Arch. Intern. Med. 135: 281-85, Feb. 1975.
22. POPE, Richard M. et al. The Hyperviscosity Syndrome in Rheumatoid Arthritis due to Intermediate Complexes Form by Self. Association of IgG-Rheumatoid Factors. Arth and Rheum. 18: 2 March - April 1975.
23. RO BLEDO TARACENA, Odilia E. Artritis Reumatoidea (Estudio de 17 casos de AR en el Hospital Roosevelt). Tesis de Graduación presentada en su acto de investidura como Médico y Cirujano 1960.
24. RODNAN, Gerald P. et al. Compendio de las Enfermedades Reumáticas. Preparado por un Comité de

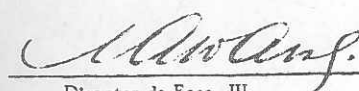
BIBLIOGRAFIA

1. ALARCON SEGOVIA, Donato. Introducción a la Reumatología. Exámenes de Laboratorio en los Padecimientos Reumáticos. México, Sociedad Mexicana de Reumatología, 1977. 225 p. (p. 31-32)
2. CECIL-LOEB. Tratado de Medicina Interna. Décimocuarta edición. México, D.F. Nueva Editorial Interamericana (c 2975). Tomo I., p 1039 (170-78)
3. FARRERAS VALENTI, Pedro. Medicina Interna. Barcelona. Editorial Marín 1978. p 953-54.
4. GORDON, D.; Rheumatoid Arthritis. Extra-Articular Features. Am. J. Med. 54:445, 1973.
5. HAVERS-LAMONT, et al. Rheumatoid Factor and Immunology. Bulletin on Rheumatic Diseases. 12:255, Sept. 1961.
6. HEIMGARTNER, Elmar y ROSENTHAL, Moshe. La Artritis Reumatoide en una Población Indígena. Bol of Sanit Panam 86:4, 1979.
7. HOLLANDER, J.L., McCARTY, Daniel. Arthritis. The Rheumatoid Factors. Eighth Edition. Philadelphia. Lea and Febiger 1972; p 1593 (p. 154-55).
8. IBID. Biologic Activities of the Rheumatoid Factors p. 162.

Br. 
Erick Julián Rosal Palomo

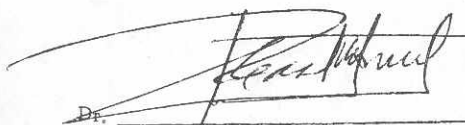
Dr. 
Asesor.
Eduardo Alfredo Samayoa

Dr. 
Revisor.
Carlos Edwin Rosal

Dr. 
Director de Fase III
Carlos A. Waldheim

Dr. 
Secretario
Raul Castillo Roa

Vo. Bo.

Dr. 
Decano.
Rolando Castillo Montalvo.