

11227  
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETROLEOS MEXICANOS

*Evaluación del Factor Reumatoide (FR)  
Medido por Nefelometría Cinética  
en Pacientes con Artritis Reumatoide (AR)  
y una Población Hospitalaria.*

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:  
JOSÉ RAMIRO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ

TUTOR Y ASESOR DE LA TESIS:  
DR. ALEJANDRO ARCE SALINAS



**PEMEX**

MÉXICO, D.F.,

ENERO DEL 2000

274743



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

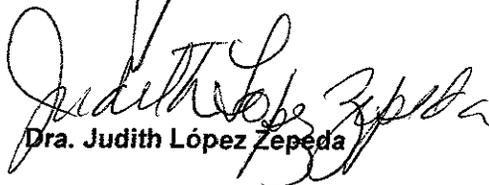
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Dr. Guillermo Hernández Morales**

Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.



**Dra. Judith López Zepeda**

Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación  
del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.



**Dr. Alejandro Arce Salinas**

Jefe del Servicio de Medicina Interna  
del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.  
(Tutor de Tesis)



**Dr. Daniel Muro Cruz**

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna  
Del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.  
(Asesor de Tesis)



**INDICE**

**EVALUACIÓN DEL FACTOR REUMATOIDE (FR) MEDIDO POR  
NEFELOMETRÍA CINÉTICA EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE (AR) Y UNA POBLACIÓN HOSPITALARIA..... 1**

INDICE ..... 3

DEDICATORIA: ..... 4

ANTECEDENTES: ..... 5

JUSTIFICACIÓN: ..... 11

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ..... 12

OBJETIVOS: ..... 13

METODOLOGÍA: ..... 13

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: ..... 15

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO: ..... 15

RESULTADOS: ..... 17

CONCLUSIONES ..... 26

CON ESTOS DATOS, PODEMOS CONCLUIR LO SIGUIENTE: ..... 26

DISCUSIÓN: ..... 27

REFERENCIAS: ..... 30

### **Dedicatoria:**

En el difícil arte de dedicar y dedicarse el riesgo más prevalente es el olvido. Dejar en un hueco de la memoria a los rostros que dibujaron estos cuatro años y toda nuestra vida. Por ello lo haré de la forma más fiel que pueda con bases cronológicas.

Primero y siempre a Lolita y Ramiro, mis amigos de toda la vida y a su dualidad inseparable; por fortuna han sido mis padres, maestros y guías. Pues me enseñaron dejando de lado sus ilusiones en mí, a ser yo mismo a pesar de las corrientes y los problemas, a seguir en pie de guerra a pesar del cansancio, respetar y compartirme aún cuando la austeridad me acompañe; a expresarme, a querer y quereros. ¿Qué me queda sino pues, que seguir siendo yo mismo en el más grande homenaje a ellos?

A mis hermanos: Nora con quien me eduqué y jugué, que son esos años los que sustentan la alegría de nuestros encuentros. Y Fernando que aún me falta de convencer que lo amo, y que a pesar de todo tengo la esperanza convencida de que crezca y verlo crecer.

Al terreno de todos mis sentidos, quien a pesar de ocultarse de mí por 19 años se ha convertido en compañía eterna, pues en ella se apoya toda intención y deseo de vida. A Claudia, que ya sin ella, no soy.

A los amigos que no nombro porque son míos, y porque juntos somos motores *simbióticos* para seguir. Estuvieron y aún están todos ellos. ¡Sigari!

La distancia y la soledad sembraron en mí las ganas del retorno y el reencuentro. También las incluyo

A mis maestros, MDT, ACH, CAAS, DMC, FDS, OGL, VMVV, EWT, ECS y todos los demás códigos que no recuerdo, pero que sé que han estado, pues son todos ellos genoma de todo lo que sé, transformadores de los que sabía y por lo tanto la enciclopedia y germen de mi conocimiento.

A mis compañeros de residencia y en especial a Pablo y José Luis, eslabones que han querido romper y nunca pudieron porque nos forjamos también como amigos.

A mis pacientes, que me aceptaron como alguien a su lado y no solo como "su doctor" pues prefiero el primer título. Me entendieron y confiaron en mí en todos los aspectos. ¿Cómo no agradecerles?

A la vida que ha permitido que todos estén aquí y así, con esta mezcla de matices sigan coloreando el lienzo aún sin terminar que soy.

Y por último: al que viene, que ya me preparo para ser su amigo, maestro y guía y enseñarle mi conocimiento más grande: ser uno mismo: La estrategia de Lolita y Ramiro. Gracias.

### ***Antecedentes:***

Los factores reumatoides fueron descubiertos en 1937 por Waaler, y redescubiertos por Rose en 1948<sup>1,2</sup> y son autoanticuerpos dirigidos en contra de la porción Fc de la IgG, que pueden ser de isotipos IgG, IgM e IgA. Su origen parece ser por vía de la estimulación antigénica y esto se desata en enfermedades reumáticas como la AR y en un número de enfermedades inflamatorias caracterizadas por exposición antigénica crónica como sucede en la endocarditis bacteriana subaguda, la hepatitis crónica, tuberculosis o lepra, e incluso se encuentra en gente sana.

En forma normal, el tejido linfoide tiene linfocitos B con FR en la superficie celular, aunque la cantidad no es detectable en la circulación en ausencia de un estímulo antigénico; estos autoanticuerpos muestran en que sus secuencias genómicas son de línea germinal, por lo que se consideran como autoanticuerpos naturales.

En la AR los factores reumatoides tienen una alta afinidad para reconocer IgG humano e incluyen los cuatro isotipos de inmunoglobulinas, mientras que en otras enfermedades estos son poliespecíficos, de baja afinidad y de isotipo de la IgM principalmente.

Hay sospechas de que el origen de los FR encontrados en sangre periférica proviene de células plasmáticas residentes en la médula ósea, de células CD-14 positivas que derivan en células B productoras de FR<sup>3,4</sup> y que estas requieren de interleucina 10 para su producción<sup>5</sup>.

Por otra parte, la determinación del factor reumatoide, es solo uno de los 7 criterios de laboratorio del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*) para clasificar la AR<sup>6</sup> y su determinación sérica se establece en forma sencilla; incluso

recomiendan que la solicitud del factor reumatoide se realice en pacientes con un cuadro clínico claro de AR o para diferenciar con otros problemas con sospecha de ser autoinmunes, mientras que en problemas de artritis asimétrica iniciar tratamiento antiinflamatorio por 6 semanas y ordenar el estudio de acuerdo a la evolución de esas seis semanas. (Tabla)

<b>Criterios revisados para la AR (1987) ARA</b>	
Rigidez matutina	Rigidez matutina en las articulaciones y alrededor de ellas por lo menos de una hora de duración antes de la mejoría máxima
Artritis de tres o más articulaciones	Al menos tres áreas articulares deben tener simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o derrame (no solo crecimiento óseo), observado por un medico.
Artritis de las articulaciones de las manos	Al menos un área articular inflamada.
Artritis simétrica	Afección simultanea de las mismas áreas articulares de ambos lados del cuerpo
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observadas por un médico
Factor reumatoide en suero	Demostración de cantidades anormales de "factor reumatoide" en el suero por un método que sea positivo en menos de 5% de la población de controle normales
Cambios radiológicos	Cambios radiológicos típicos de artritis reumatoide en la radiografía PA de manos y muñecas

Existen varios métodos para medir los factores reumatoides entre los que se encuentran aglutinación, precipitación, fijación de complemento, inmunofluorescencia, radioinmunoensayo y ELISA, todos con un rendimiento como prueba diagnóstica muy similar, aunque con diferencias que dependen del lugar y la situación clínica de cada caso.

Por su frecuencia de uso y rendimiento, la prueba de látex ha sido la más estudiada hasta el momento, se ha establecido ya su sensibilidad y especificidad, valor predictivo negativo y positivo y el valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba en relación con el diagnóstico de AR, enfermedades inflamatorias reumatológicas y enfermedades no inflamatorias con una metodología específica<sup>7</sup>, ya que además esta se presenta en la población normal y con más

frecuencia con el aumento de la edad en rangos de 3 a 25% respectivamente <sup>8,9,10</sup>.

Actualmente existen aún equipos especiales en el mercado que constan de partículas de bentonita o látex cubiertas de IgG humano, las que al estar en contacto con factor reumatoide IgM forman una red de partículas y anticuerpos que floculan y se hacen visibles. Así se mide la cantidad de IgM presente en el suero de acuerdo a la última dilución a la que se logra formar el floculado. Esta metodología también se realiza con eritrocitos de carnero o conejo cubiertos con IgG humana y la forma de medir la cantidad de IgM es la misma. Se considera positiva cuando la dilución a la que flocula la muestra es de 1:80 Este método es más sensible para detectar factor reumatoide del tipo IgM, y depende mucho de la evaluación subjetiva del realizador de la prueba, las diluciones y la misma técnica en sí.

Los métodos más sensibles de radioinmunoensayo y ELISA tienen la ventaja de que detectan factor reumatoide IgM a diluciones mucho mayores que las que se logran con el de la aglutinación y van desde 1000 a 100000<sup>11</sup>, así las partículas séricas de IgG no afectan la determinación de IgM de los niveles de factor reumatoide.

Una desventaja con medir factor reumatoide IgG es su menor afinidad por la fracción Fc a diferencia de lo que sucede con el factor reumatoide IgM; esto condiciona: uno que no haya precipitación aun con altas cantidades de factor reumatoide IgG presente o que el floculado resultante sea producto de la unión de las mismas partículas de factor reumatoide IgG y así afectar el rendimiento de esta prueba diagnóstica.

La utilidad de determinar el factor reumatoide como dato diagnóstico, se ha discutido en múltiples estudios, en los que se ha determinado la baja sensibilidad, alta especificidad y pobre valor predictivo positivo de la prueba<sup>12</sup> en población abierta.

La presencia de factores reumatoides en suero se ha relacionado con AR, pero los anticuerpos están presentes además en otras situaciones clínicas ya sean reumáticas o no, entre las que se encuentran enfermedades reumáticas en sí, infecciones virales parasitarias o

bacterianas crónicas, algunas neoplasias y estados hiperglobulinemicos (Tabla)

<b>Condiciones en las que se encuentra actividad de Factor Reumatoide</b>	
<b>Situación</b>	<b>Frecuencia</b>
Artritis Reumatoide	50-90 %
Lupus Eritematoso Generalizado	15-35%
Síndrome de Sjögren	75-95%
Esclerosis Generalizada	20-30%
Polimiositis/Dermatomiositis	5-10%
Crioglobulinemia	40-100%
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo	50-60%
Edad mayor a los 70 años	10-25%
Infecciones Bacterianas	8-58%
Infecciones Virales	15-65%
Enfermedades Parasitarias	20-90%
Cirrosis Biliar Primaria	45-70%
Cáncer	5-25%

La incidencia exacta del factor reumatoide en una población depende de la prueba utilizada y el valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba definido por los realizadores de la prueba, que generalmente es determinado por las empresas que tienen equipos para las mediciones de los factores reumatoides (fabricantes). Con los métodos utilizados hasta la fecha se ha encontrado un 75 a 80% de pacientes con AR con factor reumatoide presente a títulos altos y se considera como el porcentaje de AR con FR (-) como del 10 al 15%. Influye además de manera significativa las diferentes variables de los grupos étnicos y en términos generales, los títulos de FR en problemas no reumáticos son menores a aquellos que tienen una base de autoinmunidad y existen variaciones entre los títulos de FR y su tipo de acuerdo a los problemas autoinmunes, lo que impone en esta prueba diagnóstica establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para diferenciar entre la AR, las enfermedades del tejido conectivo y el resto de las enfermedades para darle un mejor peso clínico.

Desde 1978 se desarrolló el método de la nefelometría<sup>13</sup>, es más sencillo, aporta resultados más objetivos y es automatizado para el estudio de un gran número de muestras, tiene menos variabilidad y no requiere de la evaluación subjetiva del laboratorista; además, en estudios, se ha encontrado que la sensibilidad y la especificidad para la detección de factor reumatoide en pacientes con AR son similares a los otros métodos<sup>14</sup>. Este tiene la misma metodología que la que se utiliza con láser para detectar inmunoglobulinas séricas y tiene la misma reproducibilidad sensibilidad y especificidad para la detección de factor reumatoide comparado con la aglutinación en látex, e incluso su correlación es muy alta<sup>15</sup>.

Por medio de la metodología de la aglutinación la prevalencia de FR en pacientes con AR es del 73% mientras que por el de la nefelometría asciende a 83% en una población anglosajona, con verdaderos positivos y negativos similares y, utilizando los criterios anteriores de la ARA; lo que determina una ventaja de la nefelometría es su reproducibilidad, ya que no depende de la detección visual subjetiva del realizador, además de que ha sido más fácil de llevar a cabo<sup>16</sup>.

En 1998 Markku Hakala y colaboradores realizaron un estudio para determinar la frecuencia de AR con factor reumatoide positivo y negativo con los criterios revisados de la ARA de 1987 para la clasificación de la AR<sup>17</sup>.

Este estudio se realizó en Finlandia y utilizaron como punto de corte de la prueba 20 IU/ml, con lo que encontraron un 75% de casos de AR con FR positivo sin establecer el rendimiento de la prueba.

Los dos únicos estudios hasta la fecha que determinó el rendimiento de la prueba fueron realizados por Frederick Wolfe, Mary Ann Catie y Kay Roberts en 1991<sup>6</sup> en el que revisaron la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo en 8297 pacientes en una población anglosajona con una prevalencia antes de la prueba de más del 70% en el que determina una sensibilidad del 81.6% y 78.0% a títulos de 1:20 y 1:80 respectivamente y

valores predictivos del bajos para una prevalencia del 10%, utilizando los criterios de la ARA de 1958. Y por Shemerling y Delbanco en 1991<sup>18</sup> en el que estudian en forma retrospectiva los resultados de FR obtenidos por fijación de látex y establecen un bajo rendimiento con valor predictivo positivo de solo 24 a 34%. Así concluyen que en la población abierta, la utilidad diagnóstica del FR es limitada además de resultar muy cara con un costo de 777 dólares por cada prueba de factor reumatoide. Estos resultados han sido seguidos por 8 años y se han reanalizado en estudios posteriores que dudan de la utilidad del FR como dato diagnóstico.

En 1998, el mismo Frederick Wolfe correlacionó los resultados de los FR obtenidos con fijación de látex y nefelometría en una población con enfermedades reumáticas establecidas por medio del cual determinó una correlación de 0.872 entre ambos métodos para diferenciar entre un problema inflamatorio de otro que no lo es<sup>19</sup>; aunque no establece el rendimiento de la prueba por esta última metodología y por lo tanto no establece su utilidad diagnóstica.

Como se mencionó, en 1978 se estableció a la nefelometría como un buen método analítico comparado con el de radioinmunoensayo para medir la actividad de FR y en la década de los 80 se estableció como método de medición en muchos laboratorios<sup>20</sup> y se estableció como el valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba más útil el de 47kIU/L para población anglosajona.

En este Hospital, se ha utilizado la metodología por nefelometría cualitativa desde hace 4 años, y aunque este es un método efectivo, aún no se ha establecido cual es su rendimiento clínico para diferenciar la AR, enfermedades inflamatorias reumatológicas y enfermedades no inflamatorias, por lo que se usa el valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba propuesto por el fabricante, que solo determina la sensibilidad y la especificidad de su metodología en personas sanas y enfermas con diagnóstico ya conocido.

Además, la prueba es solicitada tanto por especialistas como por médicos generales en situaciones clínicas muy diversas sin establecer la utilidad diagnóstica y ante cualquier

problema musculoesquelético este en relación con enfermedad inflamatoria o no, lo que la convierte en una prueba muy cara y con poca utilidad clínica en sí. Además, en pacientes con AR, además de ser de valor diagnóstico (no por sí solo) tiene valor pronóstico, ya que títulos altos se relacionan con enfermedad más grave, alteraciones extra-articulares, pobre pronóstico y relación con HLA-DR4.

Ya se ha establecido que las pruebas diagnósticas tienen una interpretación clínica más precisa cuando se conoce la sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativo y positivo. Esto le otorga al clínico una herramienta más poderosa para la interpretación adecuada de los resultados de determinada prueba diagnóstica, su utilización racional y por consiguiente el abaratamiento de los costos para una prueba con resultados positivos<sup>27</sup>.

#### ***Justificación:***

Los estudios de rendimiento diagnóstico de la prueba se han realizado en población anglosajona y el más importante solo con la técnica de aglutinación y con base en los criterios diagnósticos de la ARA para AR de 1958<sup>7</sup>.

Los estudios realizados de la técnica de nefelometría hasta la fecha han sido en población anglosajona. Se desconoce el rendimiento de la prueba con nefelometría en población mexicana y con los criterios del ACR de 1988 para la clasificación de la AR.

No se ha establecido la prevalencia de AR en este Hospital, ni el porcentaje de AR con FR negativo.

El contestar estas preguntas nos darán un apoyo clínico de mayor peso para utilizarlo en pacientes en los que es necesario diferenciar entre un problema articular no inflamatorio de otro que no lo es.

Es necesario responder estas interrogantes en nuestro medio hospitalario para poder

problema musculoesquelético este en relación con enfermedad inflamatoria o no, lo que la convierte en una prueba muy cara y con poca utilidad clínica en sí. Además, en pacientes con AR, además de ser de valor diagnóstico (no por sí solo) tiene valor pronóstico, ya que títulos altos se relacionan con enfermedad más grave, alteraciones extra-articulares, pobre pronóstico y relación con HLA-DR4.

Ya se ha establecido que las pruebas diagnósticas tienen una interpretación clínica más precisa cuando se conoce la sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativo y positivo. Esto le otorga al clínico una herramienta más poderosa para la interpretación adecuada de los resultados de determinada prueba diagnóstica, su utilización racional y por consiguiente el abaratamiento de los costos para una prueba con resultados positivos<sup>21</sup>.

#### ***Justificación:***

Los estudios de rendimiento diagnóstico de la prueba se han realizado en población anglosajona y el más importante solo con la técnica de aglutinación y con base en los criterios diagnósticos de la ARA para AR de 1958<sup>7</sup>.

Los estudios realizados de la técnica de nefelometría hasta la fecha han sido en población anglosajona. Se desconoce el rendimiento de la prueba con nefelometría en población mexicana y con los criterios del ACR de 1988 para la clasificación de la AR.

No se ha establecido la prevalencia de AR en este Hospital, ni el porcentaje de AR con FR negativo.

El contestar estas preguntas nos darán un apoyo clínico de mayor peso para utilizarlo en pacientes en los que es necesario diferenciar entre un problema articular no inflamatorio de otro que no lo es.

Es necesario responder estas interrogantes en nuestro medio hospitalario para poder

interpretar en forma más precisa los resultados de factor reumatoide hechos a cada uno de los pacientes.

***Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación:***

Como se mencionó, desde hace 4 años se está utilizando en el HCSAE la nefelometría como método para determinar la presencia de FR.

Para la clasificación de la AR de acuerdo con los criterios del ACR se requiere positividad para el FR por cualquier método y ello se establece con el límite de 20 UI. Sin embargo, al ser altamente prevalente en otros padecimientos reumatológicos, inflamatorios no reumatológicos e incluso la población general, decidimos averiguar qué cifras aportan el mejor rendimiento de la prueba en estas condiciones.

El resultado de cada determinación influye en el criterio clínico de los médicos no reumatólogos, y los pacientes son etiquetados como enfermos o no de acuerdo al valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba establecido en el laboratorio clínico (por el fabricante de la prueba). Aunque se ha encontrado relación entre el resultado de FR obtenido por la prueba de látex (Singer-Plotz), la de hemaglutinación con eritrocitos de carnero (Waalser-Rose) y la obtenida por nefelometría, esta relación no es reproducible y no se ha determinado en ningún momento cuál es el mejor valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba para la población con AR, de las determinaciones de FR obtenido por nefelometría; de igual forma, el valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba en otras enfermedades inflamatorias y no inflamatorias.

El fabricante de la prueba sugiere un valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba de normalidad de 20 UI. Sin embargo, es posible que éste no corresponda al valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba para sujetos con AR, y en especial atención al problema

interpretar en forma más precisa los resultados de factor reumatoide hechos a cada uno de los pacientes.

***Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación:***

Como se mencionó, desde hace 4 años se esta utilizando en el HCSAE la nefelometría como método para determinar la presencia de FR.

Para la clasificación de la AR de acuerdo con los criterios del ACR se requiere positividad para el FR por cualquier método y ello se establece con el límite de 20 UI. Sin embargo, al ser altamente prevalente en otros padecimientos reumatológicos, inflamatorios no reumatológicos e incluso la población general, decidimos averiguar qué cifras aportan el mejor rendimiento de la prueba en estas condiciones.

El resultado de cada determinación influye en el criterio clínico de los médicos no reumatólogos, y los pacientes son etiquetados como enfermos o no de acuerdo al valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba establecido en el laboratorio clínico (por el fabricante de la prueba). Aunque se ha encontrado relación entre el resultado de FR obtenido por la prueba de látex (Singer-Plotz), la de hemaglutinación con eritrocitos de carnero (Waalser-Rose) y la obtenida por nefelometría, esta relación no es reproducible y no se ha determinado en ningún momento cual es el mejor valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba para la población con AR, de las determinaciones de FR obtenido por nefelometría; de igual forma, el valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba en otras enfermedades inflamatorias y no inflamatorias.

El fabricante de la prueba sugiere un valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba de normalidad de 20 UI. Sin embargo, es posible que éste no corresponda al valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba para sujetos con AR, y en especial atención al problema

clínico expuesto por pacientes con enfermedades no reumatológicas. Por tanto ¿es 20 UI el valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba que aporta el mejor nivel de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en sujetos con AR? Y por consiguiente, ¿cuál es el porcentaje de AR seronegativas en nuestro Hospital?. Además, ¿nos aporta evidencia clínica una prueba de factor reumatoide positiva en el contexto para diferenciar una enfermedad reumatológica de la AR?

### **Objetivos:**

Evidenciar el valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba del factor reumatoide obtenido por nefelometría para AR, enfermedades inflamatorias reumáticas y enfermedades no inflamatorias, y con ello ayudar al rendimiento clínico de médicos reumatólogos y no reumatólogos para apoyarse en el diagnóstico de AR en conjunto con la evidencia obtenida por la historia clínica y el examen físico.

Establecer la frecuencia de AR seronegativa en nuestra población con base en los criterios de la ARA de 1988.

### **Metodología:**

Se recabaron los resultados de los factores reumatoides por nefelometría cuantitativa obtenida por láser solicitados en el laboratorio del HCSAE de PEMEX desde 1995 a junio de 1999 de acuerdo con el registro del laboratorio, y se registraron en una base de datos. Se anotó el resultado del factor reumatoide, el folio de cada uno de los resultados y se registró el número de identificación de los expedientes de los casos registrados.

Se recolectaron los expedientes del archivo clínico del hospital y se estableció el diagnóstico de los pacientes mediante revisión de los expedientes y se corroboró la presencia del

resultado del factor reumatoide con la fecha de la solicitud.

Se incluyeron todos aquellos de los cuales se establecieron los diagnósticos por sus médicos tratantes y en caso de establecer el diagnóstico de AR u otra enfermedad reumatológica, que esta se haya corroborado por el médico reumatólogo o internista de acuerdo a los criterios de la ARA de 1988.

Se clasificaron en tres categorías de acuerdo al problema que originó la solicitud de la prueba de laboratorio como sigue:

- Un grupo correspondió a todos aquellos casos que cumplieron con criterios clínicos y de laboratorio de la ARA para AR de 1988 y que hayan sido diagnosticados por un médico reumatólogo o médico internista, sin importar la positividad del factor reumatoide de acuerdo con el punto de corte establecido por el laboratorio clínico del hospital (20 UI)
- El segundo grupo a aquellos casos en el que un médico reumatólogo o internista sustentó con criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio una enfermedad establecida como reumatológica (tabla) sin importar la actividad del factor reumatoide obtenida por el laboratorio.
- El último grupo correspondió a todos aquellos casos en los que no se sustentó ninguna de las enfermedades arriba incluidas.

Se definió como:

- Factor Reumatoide: precipitación de complejos inmunes IgM-IgG medidos mediante nefelometría láser con el aparato utilizado en el laboratorio clínico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad. Variable de razón.
- Caso de Artritis Reumatoide (AR): Será aquel que haya reunido al menos cuatro criterios de la ARA (clínicos y/o radiográficos) y estén establecidos con claridad en el expediente clínico de acuerdo a la evaluación clínica del médico reumatólogo o el

médico internista

- **Enfermedad inflamatoria reumatológica:** es toda enfermedad que dispara los mediadores de la inflamación y que sustente el diagnóstico de enfermedad reumatológica no AR por el médico reumatólogo o internista de acuerdo a los criterios de la ARA
- **Enfermedad no inflamatoria reumatológica:** es toda enfermedad fuera de las dos anteriores y que tengan un seguimiento en el expediente clínico de al menos 6 semanas sin que hayan desarrollado manifestaciones clínicas que sustenten un problema inflamatorio reumatológico.

Se excluyeron del estudio:

- Aquellos casos que no tengan diagnóstico establecido en el expediente clínico.
- Que no hayan sido seguidos por 6 semanas en caso de no establecer el problema principal que originó la solicitud del factor reumatoide.
- Que no cuenten con expediente clínico disponible en el archivo clínico del hospital.
- Que no tengan el resultado impreso del factor reumatoide caso en el expediente clínico.

### ***Diseño de la investigación:***

Se trata de un estudio retrospectivo, de corte transversal y descriptivo.

Puede calificarse en términos generales como una evaluación de prueba diagnóstica.

### ***Técnicas y Procedimiento:***

Una vez localizado el expediente clínico y el título de FR se evaluaron el diagnóstico que originó la solicitud de la determinación del FR, el diagnóstico clínico y el definitivo en caso de

que se haya seguido por al menos seis semanas, y en caso de que se haya descartado por medio de revisión clínica una enfermedad reumatológica o corroborado una enfermedad no reumatológica antes de la sexta semana de seguimiento.

Se prefirieron aquellos diagnósticos que hayan sido emitidos por Reumatólogo o Internista y que estén sustentados en criterios clínicos y/o radiológicos de la enfermedad reumatológica.

Se registró además el género y la edad para completar tablas descriptivas simples.

A partir de esta información se construyeron tablas de contingencia binomial para determinar en el caso de verdaderos positivos: sujetos con AR y FR positivo (título); falsos negativos, pacientes con AR y FR negativo (título, aunque inicialmente se usará el valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba del fabricante); verdaderos negativos, sujetos con otro padecimiento reumatológico y FR negativo y, falsos positivos en aquellos con FR positivo pero sin AR.

En un segundo paso, se excluyó a los que tienen AR y se realizaron los mismos cálculos para aquellos que tienen una enfermedad inflamatoria articular, considerando a estos como positivos.

Finalmente, se incluyeron a todos los que tienen artropatía inflamatoria de origen autoinmune contra los demás.

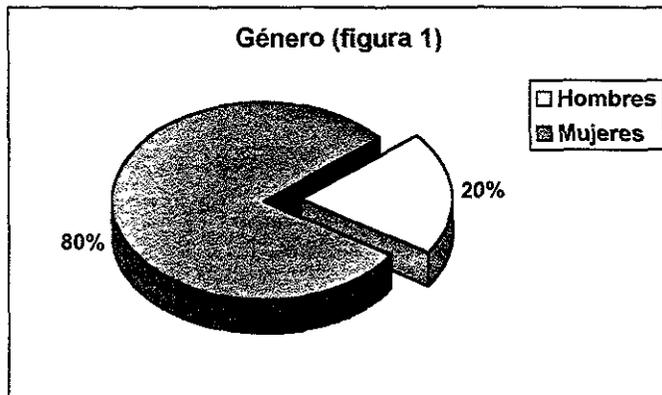
Se determinó **sensibilidad**: verdaderos positivos entre todos los enfermos; **especificidad**: verdaderos negativos entre todos los sanos; **valor predictivo positivo**: todos los verdaderos positivos entre todos los positivos a la prueba y, **valor predictivo negativo**: todos los verdaderos negativos entre todos los negativos a la prueba. Se determinará también la **prevalencia** y, finalmente, se realizó una curva de verosimilitud (ROC: *receptor operating curve*) para cada una de estas poblaciones y percentiles.

**Resultados:**

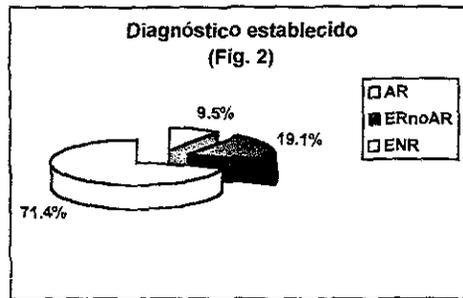
El porcentaje de FR positivos fue de solo 19% y el 81% de no mostraron actividad de FR. Se encontraron 1072 resultados de FR medidos por nefelometría cuantitativa por láser entre 1995 y junio de 1999 de los cuales se rechazaron 364 por no encontrarse el expediente o no tener un diagnóstico claro y explícito escrito en el expediente.

De los 708 casos encontrados a los que se les solicitó el estudio, 15 se solicitaron a menores de 16 años (desde 2 a 16 años) con 5 resultados positivos de los cuales el mayor fue de 26 UI. Y el 15% de ellos (116), se realizó en pacientes mayores de 60 años con resultado positivo solo en 17 de ellos, es decir 14.5%, que entra dentro de los esperados para mayores de 60 años.

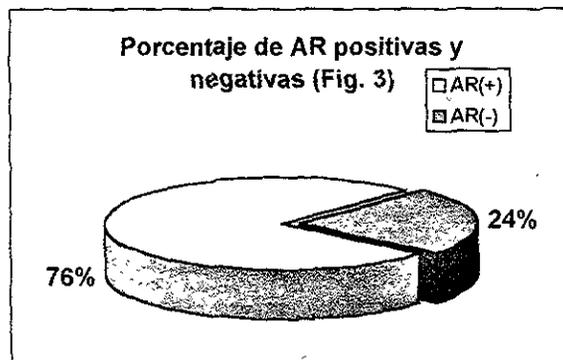
Se incluyeron 708 casos de los cuales el 19.4% fueron hombres y 80.6% mujeres. (Fig. 1).



En cuanto a los diagnósticos, 67 casos cumplieron con criterios diagnósticos de AR de acuerdo con la ARA (9.5%), 135 casos se diagnosticaron como enfermedades reumatológicas no AR (19.1%) y 506 (71.5%) casos correspondieron a enfermedades no reumatológicas (Fig. 2).



El porcentaje de AR seronegativas encontradas con el punto de corte del laboratorio clínico de 20 UI/ml, correspondió al 24% (16 casos) del total de 67 casos como se ve en la figura 3.



En cuanto a las edades de los casos, estas van desde los 2 a los 90 años, un promedio de 40.74 años y una desviación estándar de 18.82. (Fig. 4).

	N	Mínima	Máxima	Promedio	Desv. Est.
EDAD	707	2	90	40.74	18.82

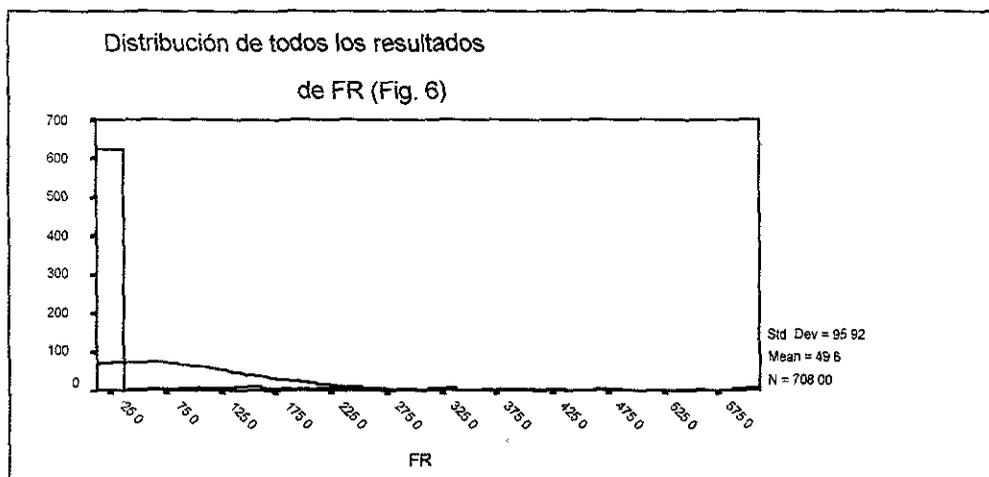
Fig 4

Y los resultados de todos los factores reumatoides tienen una mínima 20 de con una máxima de 2460, un promedio de 58.13 y la desviación estándar de 177.35. (Fig. 5).

	N	Mínima	Máxima	Promedio	Desv. Est.
FR	708	20	2460	58.13	177.35

Fig. 5

Debido a que la distribución se encontró sesgada hacia los valores más bajos, se decidió incluir a los 3 pacientes con títulos mayores a 600 UI como si tuvieran este en la construcción del histograma con lo que nos da un promedio de 49 con una desviación estándar de 95.92 (Fig. 6) que utilizamos para la comparación de promedios. Con bases similares a las utilizadas en esta curva realizamos las de verosimilitud.



Aquellos que fueron positivos para el valor que aporta el mejor rendimiento de la prueba establecido por el fabricante tuvo un promedio de 219 y una desviación estándar de 365 UI/ml. (Fig. 7).

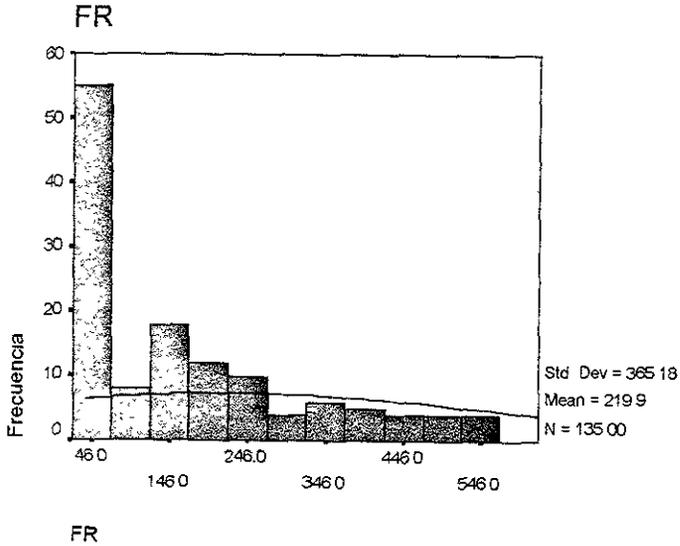
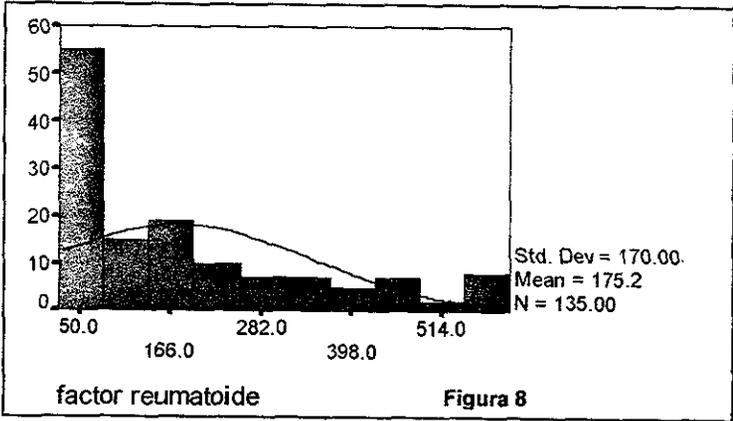


Figura 7.

Los pacientes con FR negativo se consideraron todos aquellos con 20 UI o menos, los demás fueron considerados FR positivo. (Fig. 8).

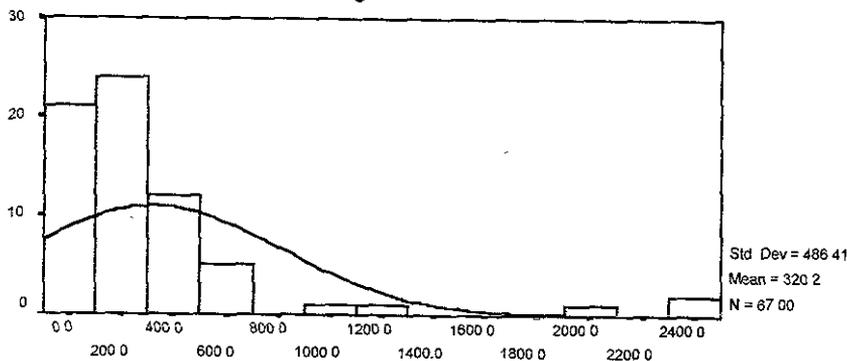


Los promedios entre los resultados de los factores reumatoides de cada uno de los subgrupos

se realizó contando todos los resultados y se encontró que en el grupo de pacientes con AR fue de 320.2 UI con una DE de 486.4 y su curva se observa en la figura 8.

### Artritis Reumatoide

Fig. 8

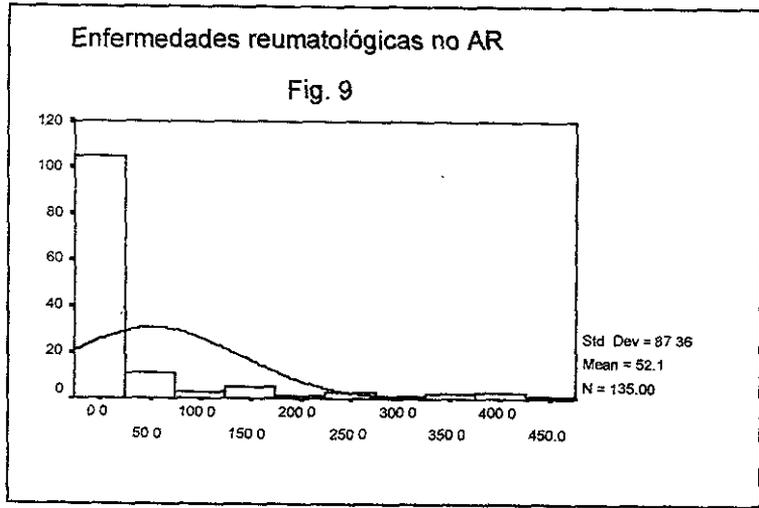


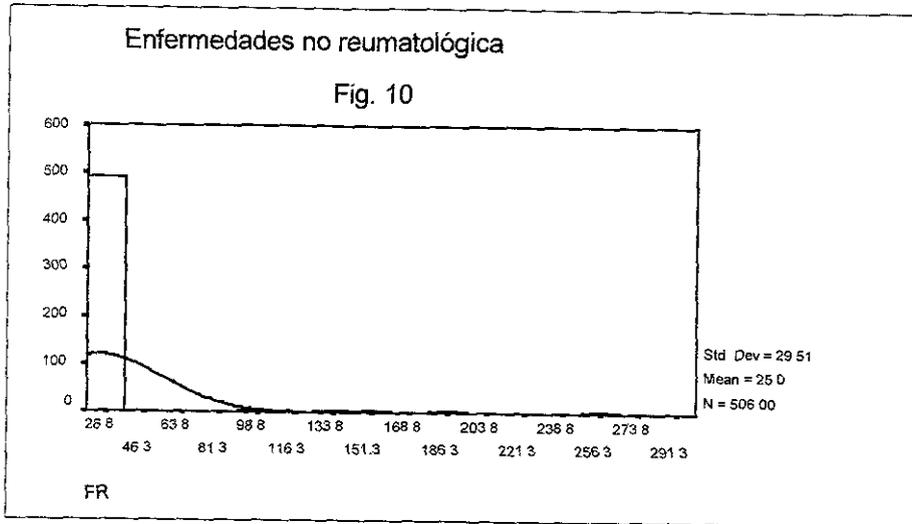
FR

Mientras que como se observa en la figura 9 y 10, el grupo de pacientes con Enfermedades Reumatológicas no AR tuvo un promedio de FR de 87 UI con una desviación estándar de 52.1; y en el grupo del resto de las enfermedades no reumatológicas su promedio fue de 52.1 con una desviación estándar de 87.06.

### Enfermedades reumatológicas no AR

Fig. 9





Como vemos en la tabla de la figura 11 los promedios en cada uno de los grupos revisados es estadísticamente diferentes.

### Comparación de promedios

	P	Diferencia	95% de intervalos de confianza de la dif.	
			Mínimo	Máximo
<b>AR</b>	.000	320.18	201.53	438.82
<b>LEG</b>	.000	52.12	37.25	66.99
<b>OTRAS</b>	.000	25.03	22.45	27.61
<b>FR</b>	.000	58.13	45.04	71.21

Los cálculos de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos y negativos de AR contra las demás enfermedades se observan en la tabla de la figura 12.

Valor del PC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Percentil 0 (<20UI)	0.38	0.97	0.76	0.87
Percentil 10(78UI)	0.58	0.97	0.69	0.95
Percentil 20(136UI)	0.63	0.96	0.61	0.96
Percentil 30(194UI)	0.70	0.95	0.48	0.98
Percentil 40(252UI)	0.73	0.94	0.40	0.98
Percentil 50(310UI)	0.76	0.93	0.33	0.99
Percentil 60(368UI)	0.73	0.93	0.24	0.99
Percentil 70(426UI)	0.94	0.93	0.24	1.00
Percentil 80(484UI)	1.00	0.92	0.15	1.00
Percentil 90(542UI)	1.00	0.92	0.12	1.00

Fig. 12

Mientras que al compararla contra el resto de las enfermedades reumatológicas no AR se obtuvo lo anotado en la tabla de la Fig. 13.

Valor del PC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Percentil 0 (<20UI)	0.59	0.86	0.76	0.73
Percentil 10(78UI)	0.71	0.85	0.69	0.86
Percentil 20(136UI)	0.73	0.82	0.61	0.86
Percentil 30(194UI)	0.76	0.78	0.48	0.93
Percentil 40(252UI)	0.79	0.76	0.40	0.95
Percentil 50(310UI)	0.79	0.74	0.33	0.96
Percentil 60(368UI)	0.76	0.72	0.24	0.96
Percentil 70(426UI)	0.94	0.72	0.24	0.99
Percentil 80(484UI)	1.00	0.70	0.15	1.00
Percentil 90(542UI)	1.00	0.70	0.12	1.00

Fig. 13

Los cálculos para estos mismos parámetros entre AR y enfermedades no reumatológicas se observan en la tabla de la Fig. 14.

Valor del PC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Percentil 0 (<20UI)	0.52	0.97	0.76	0.91
Percentil 10(78UI)	0.75	0.96	0.69	0.97
Percentil 20(136UI)	0.82	0.95	0.61	0.98
Percentil 30(194UI)	0.89	0.93	0.48	0.99
Percentil 40(252UI)	0.90	0.93	0.40	0.99
Percentil 50(310UI)	0.96	0.92	0.33	1.00
Percentil 60(368UI)	0.94	0.91	0.24	1.00
Percentil 70(426UI)	1.00	0.91	0.24	1.00
Percentil 80(484UI)	1.00	0.90	0.15	1.00
Percentil 90(542UI)	1.00	0.90	0.12	1.00

Fig. 14

Con estas tablas se realizaron las curvas de verosimilitud entre AR y el resto de las enfermedades, AR contra enfermedades reumatológicas no AR y AR contra enfermedades inflamatorias no reumatológicas (Fig. 15, Fig. 16, Fig. 17):

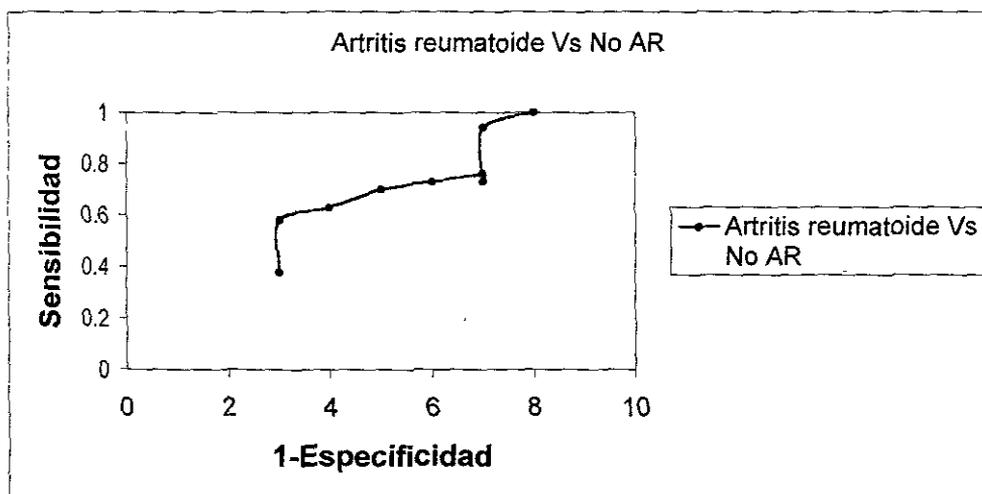


Fig. 15

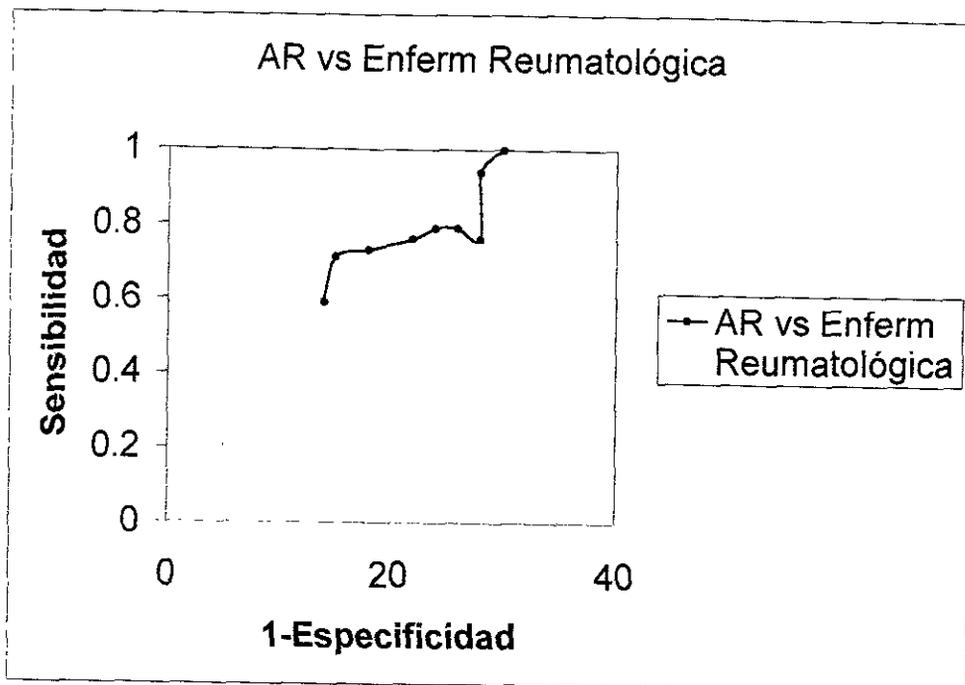


Figura 16

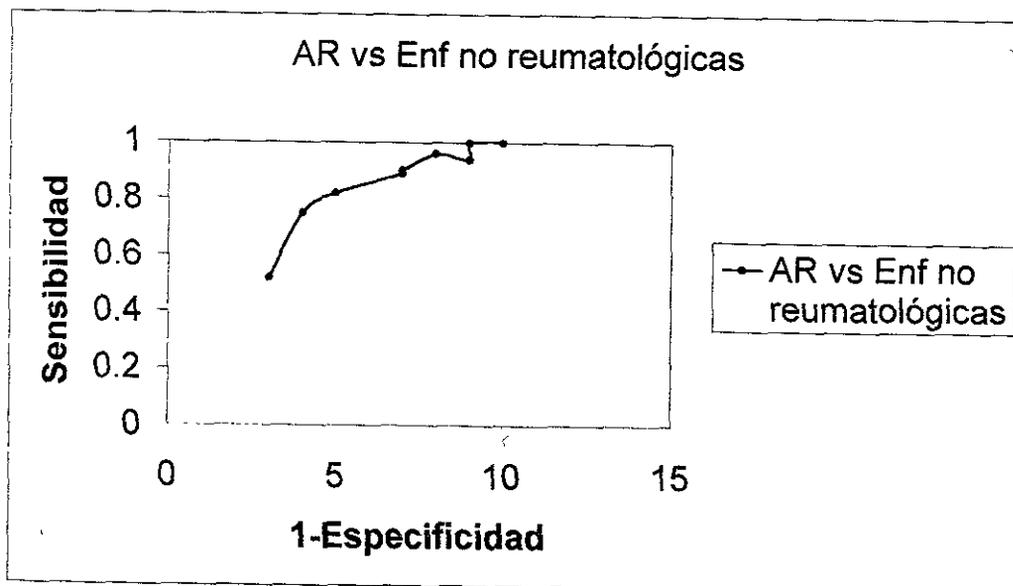


Figura 17

## **Conclusiones**

Con estos datos, podemos concluir lo siguiente:

1. El Porcentaje de AR seronegativa con una metodología que catalogue a menos del 5% de la población normal como negativa, es del 24% en el Hospital. Lo que es 9% más alto que el promedio reportado en la literatura mundial.
2. Los promedios y las características de las curvas de los resultados de los factores reumatoides son distintos en cada grupo: el de todos los resultados, el de Artritis Reumatoide, el de las Enfermedades reumatológicas no AR y el de las enfermedades no Reumatológicas.
3. El rendimiento del factor reumatoide con un punto de corte de 20UI/ml, para diferenciar entre Artritis Reumatoide de otras enfermedades es muy bajo.
4. El punto de corte más útil para diferenciar entre la Artritis Reumatoide y las enfermedades es el del percentil 10 de nuestra curva, que corresponde a 78 UI/ml.
5. El punto de corte más útil para diferenciar a la Artritis reumatoide de enfermedades no reumatológicas es 78 UI/ml.
6. No es útil el FR como dato clínico para diferenciar entre las Artritis Reumatoide de otras enfermedades reumatológicas no AR.

### ***Discusión:***

Ante lo descrito en la literatura mundial sobre la utilidad del factor reumatoide en publicaciones de reumatología y medicina interna, decidimos establecer la utilidad y las características epidemiológicas en el Hospital. En primera instancia detectamos un abuso de la prueba con poco sustento clínico para la solicitud de la misma, ya que lo solicitan ante la primera manifestación de artralgias sin importar la etiología de la misma.

El porcentaje de FR con resultado positivo tan bajo es debido a la sobre utilización de la prueba, ya que son necesario 5 pruebas para encontrar una positiva, y eso la hace un estudio muy caro por resultado positivo. En este aspecto destaca el abuso de la solicitud de FR en pacientes con rinofaringitis y mialgias y sobre todo en menores de 16 años, sin cambiar el criterio clínico de los médicos con el resultado, por lo que dudamos de su utilidad en estas situaciones clínicas como lo han mencionado ya las publicaciones de referencia.

En cuanto a los resultados en sí del estudio, lo que más destaca es un porcentaje más alto de Artritis reumatoide seronegativa, ya que la reportada en la literatura es del 15% y en nuestro medio es del 24%. Las posibilidades para estos hallazgos son varias, entre las que se encuentran: que la AR sea sobrediagnosticada en nuestro medio, que no se hayan incluido en el estudio a todos los pacientes con AR, o que en nuestro medio, efectivamente este presente un porcentaje de AR seronegativa. Para determinar con exactitud cual de estas posibilidades es la verdadera, se requiere de un estudio descriptivo prospectivo, de modo que los datos solicitados y recabados sean exclusivos para el estudio y con criterios bien establecidos con este fin.

En cuanto a los porcentajes de AR con relación a los diagnósticos incluidos, este también es más alto que el reportado en otros lugares, pero esto es debido a que incluimos en el estudio

todos los casos a los que se le solicitó FR y esto constituye un gran sesgo para encontrar AR. Dentro de las enfermedades reumatológicas además de la AR, la más frecuente encontrada fue LEG del que como vemos al incluirse con el resto de las enfermedades, no tiene una características especial en los resultados de FR, excepto por sus condiciones epidemiológicas ya descritas.

De acuerdo a la edad de los pacientes, en los casos en que el paciente era menor de 16 años y mayor de 60, ninguno varió el tratamiento posterior al estudio, por lo que su utilidad es muy pobre.

El rendimiento de la prueba con el punto de corte otorgado por el fabricante es muy pobre, con solo el 38% de sensibilidad, 97% de especificidad, 76% de VPP y 87% de VPN, lo que la hace más útil cuando el resultado es negativo, mientras que si es positivo, no aporta nada.

Al realizar las curvas de verosimilitud, encontramos el mejor rendimiento para el apoyo diagnóstico entre la AR y otras enfermedades reumatológicas el mismo percentil 10 que corresponde a 78 UI, que da una sensibilidad de 71% con especificidad del 85% y valores predictivos positivos de 68% y 86% respectivamente, aunque entre mayor sea el resultado, mayor la probabilidad de tener un resultado positivo para AR.

En cuanto a la diferencia entre la AR y otras enfermedades no reumáticas, los puntos de los percentiles 10 y 20, que corresponden a los resultados de 78 y 136 UI nos otorgan un rendimiento muy similar, pero ante el riesgo de iniciar tratamiento permanente para AR con complicaciones que van desde náusea a mielosupresión, es preferible utilizar el punto de corte más alto. Es decir, si tenemos un resultado entre 78 y 136, esperar al menos 6 semanas para repetir la prueba y sobre todo, seguir clínicamente al paciente.

Habría que aclarar, que el resultado por si solo de FR no es diagnóstico a menos que sea mayor de 310 UI, que tiene una sensibilidad del 96%.

El hecho de que el rendimiento de la prueba sea mejor contra enfermedades no reumatológicas es debido a que las diferencias de los promedios entre ambas es mucho mayor, mientras que con las enfermedades reumatológicas, esta diferencia es menor.

Con este estudio se generan una serie de preguntas que son tema abierto para futuras investigaciones entre las que destacan el costo de cada prueba y cada prueba positiva por medio de un estudio de análisis de costos; ¿cuál es la prevalencia de la AR en nuestro hospital? ; etc.

Esperamos que este estudio sirva para apoyo de los médicos en la toma de decisiones clínicas realizadas en el hospital, ya que además esta hecho con población propia.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**Referencias:**

- 1.- Waler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940;17:172-88
- 2.- Singer JM, Plotz CM. The latex fixation test: Application it the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 21:888,1956
- 3.- Hiroara S, Yanagida T, Koda M, et al. Analysis of the genes encoding the variables regions of human IgG rheumatoid factor. *J Rehumatol* 1994;21:2005.
- 4.- Breedveld FC, Otten HG, Daha MR. Rheumatoid factor production in the joint. *Scand J Rheumtol Suppl* 1995;101:183.
- 5.- Pérez L, Orte J, Brieva JA. Terminal differentiation of spontaneous rheumatoid factor-secreting B cells from rheumatoid arthritis patients depends upon endogenous interleukin 10. *Arthritis Rheum* 1995;38(12):1771.
- 6.- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatoid* 1988;31:315-24.
- 7.- Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The Latex Test revisited, Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis and Rheumatism* 1991;34(8).951-60
- 8.- Waller M, Toone EC, Vaughan E. Study of Rheumatoid factors in a normal population. *Arthritis and rheumatism* 1964;7:513-20.
- 9.- Ferri S, Savaro L, Amoresano C. Enviromental and Social factors in rheumatoid factor epidemiology. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;17:219-22.
- 10.- Juby AG, Davis P, McElhaney JE,Gravenstein S. Prevalence of selected autoantibodies in different elederly subpopulations. *Br J Rheumatol* 1994;33(12):1121-4.
- 11.- Gripenberg M, Wafis F, IsomakiH, Lindes E. A simple enzyme immunoassay for the

demonstration of rheumatoid factor. *J Immunol Methods* 31:109, 1979

12.- Shmerling RH, Delbanco TL. How useful is the rheumatoid factor? An analysis of sensitivity, specificity and predictive value. *Arch Intern Med* 1992;152:2417.

13.-Virella G, Weller M, Fudenberg HH. Nephelometric method for determination of rheumatoid factor. *J Immunol Method* 1978;22(3-4):247-51.

14.- Roberts-Thompson PJ, McEvoy R, Langhans T, Bradley J. Routine quantification of rheumatoid factor by rate nephelometry. *Ann Rheum Dis* 1985;44(6):379-83.

15.- K Ailus, L Melamies, T Tuomi, T Palosuo, K Aho. Measuring rheumatoid factor in nonrheumatoid subjects: immunoturbidimetric assay, latex slide test, and enzyme-linked immunosorbent assay compared. *Clin Chem* 1991;37(10):1766-1769.

16.- Weinblatt ME, Schur PH. Rheumatoid factor detection by nephelometry. *Art rheum*:23,6; 777.

17.- M Hakala, E Sajanti, I Ikäheimo, K Aho. High prevalence of rheumatoid factor in community-based series of patients with arthritis meeting the new (1987) ARA criteria. *Scand J Rheumatol* 1998; 27:368-72.

18.- RH Shmerling, TL Delbanco. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Amer J Med* 1991;91:528-34.

19.- F Wolfe. A comparison of IgM rheumatoid factor by nephelometry an latex methods: clinical and laboratory significance. *Arthritis Care Res* 1998;11(2):89-93.

20.- A Keshgegian, W Straub. F loss, et al. Rheumatoid factor measured with the QM300 nephelometer: clinical sensitivi and specificity. *Clin Chem* 1994;40:943.

21.- R Jaeschke, GH Guyatt, DL Sackett. Users´ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidenced-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271(5):389-91.

Lecturas:

A) Helen Tighe y Dennis Carson: Rheumatoid Factors, en *Textbook of Rheumatology*, 5a ed. Cap 16, pp 241 W. B. Saunders Company, Estados Unidos, 1997.

B) Davis G. Williams. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. En *Rheumatology* second edition. Pp 5.9.1-5. Mosby International. London, UK. 1998.