



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA



**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL DEPÓSITO DE
CRISTALES DE CPPD EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE DE LA CLÍNICA REUMACENTER JULIACA
ENERO - ABRIL 2020**

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. YOSELINE ADRIANA LAURA CALVO

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PUNO – PERÚ

2022



DEDICATORIA

A la vida por plantearme la tesis como un verdadero reto personal y profesional y a la transformación que ha logrado en mí.

A todos los tesisistas para quienes realizar investigación científica resulta un verdadero desafío de vida y a pesar de ello no se han rendido.

A mis dos amores que están a punto de nacer y quienes me llenan de luz y guía para continuar superándome y a mi compañero de vida por todo el amor, el apoyo, la paciencia y comprensión que me brinda. Esto es por y para ellos.

Adriana Laura



AGRADECIMIENTOS

A mis padres por la vida y el apoyo para que culmine mis estudios universitarios.

A la Universidad Nacional del Altiplano y los docentes de la Facultad de Ciencias Biológicas por ser parte de mi formación profesional

Un agradecimiento muy especial a la Dra. Roxana del Carmen Medina Rojas por su paciencia y guía incondicional para llevar a cabo esta investigación.

Agradezco a la Dra. Youri Teresa del Carpio, a la Dra. María Trinidad Romero Torres y a la Mg. Ciria Ivonne Trigós Rondón por sus consejos y observaciones.

Al Dr. Oscar Vega Hinojosa y la Mg. Tatiana Rubín de Celis quienes me abrieron las puertas de la clínica Reumacenter para la ejecución de esta investigación y para que me desarrolle laboralmente todos estos años. A mis compañeras de trabajo quienes indirectamente también formaron parte de este trabajo.

A todos quienes siempre confiaron en mí y en algún momento me brindaron apoyo, asesoría, recomendaciones, pero sobre todo palabras de aliento. A quienes conocí como compañeros de aula y hoy forman parte de mi vida como grandes amigos, por los buenos recuerdos que dejan en mi corazón. A todos ellos *Gratias tibi*.

Adriana Laura



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

RESUMEN 12

ABSTRACT..... 13

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. OBJETIVO GENERAL..... 16

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... 16

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES..... 17

2.2. MARCO TEÓRICO..... 20

2.2.1. Artritis reumatoide 20

2.2.2.1. Diagnóstico..... 21

2.2.2. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado..... 21

2.2.2.1. Formación de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado 22

2.2.2.2. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad por depósito de
cristales de CPPD 24

2.2.2.3. Clasificación de la enfermedad por depósito de cristales de CPPD
..... 25

2.2.2.4. Diagnóstico de la enfermedad por depósito de cristales de
pirofosfato cálcico dihidratado.. 26



2.2.2.5. Tratamiento de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado	29
2.2.2.6. Prevalencia de la Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado	29
2.2.2.7. Pronóstico de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado	30
2.2.3. Cristales de CPPD en pacientes con artritis reumatoide	30
2.2.4. Principales características de la artritis reumatoide	32
2.2.4.1. Aspectos Clínicos y Sociales.....	32
2.2.4.2. Biomarcadores	35
2.2.4.3. Reactantes de fase aguda	37
2.2.5 Factores asociados.....	38
2.2.5.1. Factores modificables	38
2.2.5.2. Factores asociados no modificables	38

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. ÁREA DE ESTUDIO	39
3.2. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	39
3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA	40
3.3.1. Población	40
3.3.2. Muestra	40
3.4. METODOLOGÍA.....	41
3.5.1. Prevalencia del depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide	41
3.5.2. Determinación de los factores modificables asociados a la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado	43
3.5.3. Determinación de los factores no modificables asociados al desarrollo de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado	45



CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO	47
4.2. FACTORES MODIFICABLES ASOCIADOS AL DEPÓSITO DE CRISTALES DE CPPD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.....	50
4.3. FACTORES NO MODIFICABLES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE	63
V. CONCLUSIONES.....	74
VI. RECOMENDACIONES	75
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
ANEXOS.....	87

ÁREA: Ciencias Biomédicas.

LÍNEA: Diagnóstico y Epidemiología.

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 27 de octubre del 2022



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Formación de los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado dentro de la matriz del cartílago hialino y el fibrocartílago.....	23
Figura 2. A, Formación de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado (CPPD) dentro del cartílago articular. B, Disolución de cristales de CPPD dentro del espacio del líquido sinovial.....	24
Figura 3. Cristales de CPPD a 10x y 40 x	26
Figura 4. Tipos de líquido sinovial (según aspecto macroscópico). A) Líquido normal o mecánico. B) Líquido inflamatorio. C) Líquido hemorrágico. D) Líquido séptico.....	27
Figura 5. Enfermedad por depósito de cristales de CPPD según Índice de masa corporal en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	50
Figura 6. Presencia de Enfermedad por depósito de cristales de CPPD según Índice de discapacidad (HAQ) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	52
Figura 7. Uso de medicamentos en pacientes con Enfermedad por depósito de cristales de CPPD (DC-CPPD) y con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	54
Figura 8. Niveles de Metaloproteinasa de matriz 3 (MMP-3) en pacientes con depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) y artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.....	56
Figura 9. Niveles de Velocidad de sedimentación globular (VSG) en pacientes con depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) y con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.....	58



Figura 10. Niveles de Proteína C reactiva (PCR) en pacientes con depósito de cristales de CPPD (DC-CPPD) y con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	59
Figura 11. Recuento de leucocitos (Rto. de leu) en líquido sinovial en pacientes con depósito de cristales de CPPD (DC-CPPD) y con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.....	61
Figura 12. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide según edad atendidos en la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.....	64
Figura 13. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide según sexo atendidos en la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.....	66
Figura 14. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide según niveles de Factor reumatoide atendidos en la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.....	67
Figura 15. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide según niveles de A-CCP atendidos en la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.....	69
Figura 16. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide según tiempo de enfermedad atendidos en la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.....	70



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de las presentaciones de la Enfermedad por depósito de cristales de CPPD.....	25
Tabla 2.	Características de líquido sinovial con CPPD y otras artropatías.....	27
Tabla 3.	Clasificación de los valores de índice de masa corporal.....	33
Tabla 4.	Prevalencia de enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con Artritis reumatoide de la Clínica Reumacenter Juliaca. enero-abril 2020.....	47
Tabla 5.	Índice de masa corporal (IMC) como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.....	50
Tabla 6.	Índice de discapacidad HAQ como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	51
Tabla 7.	Uso de medicamentos como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	53
Tabla 8.	Metaloproteinasa de matriz 3 (MMP-3) como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	55
Tabla 9.	Velocidad de sedimentación globular (VSG) como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	57
Tabla 10.	Proteína C reactiva (PCR) como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	59



Tabla 11. Recuento de leucocitos (Rto. de leu) en líquido sinovial como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado o (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	61
Tabla 12. La Edad como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.....	63
Tabla 13. El sexo como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	65
Tabla 14. Factor Reumatoide como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	67
Tabla 15. Anti-péptido cíclico citrulinado (A-CCP) como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	68
Tabla 16. Tiempo de enfermedad como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.	70
Tabla 17. Resumen de significancia de los factores asociados al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Clínica Reumacenter, Juliaca Enero - Abril 2020.....	88



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

A-CCP: Cyclic citrullinated peptide antibody

ACR: American College of Rheumatology

CC: Chondrocalcinosis

CPPD: Calcium pyrophosphate dihydrate

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology

HAQ: Health Assessment Questionnaire

OA: Osteoarthritis

SER: Sociedad Española de Reumatología



RESUMEN

El depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado genera daño articular severo e irreversible al igual que la artritis reumatoide, y la coexistencia de ambas enfermedades es más frecuente de lo esperado, sin embargo, no existe reporte alguno que explique cómo se relacionan ambas enfermedades en nuestra población, he ahí la importancia de su estudio. Es consecuencia, se planteó identificar la prevalencia de la enfermedad por depósito de CPPD en pacientes con artritis reumatoide a través de un estimador epidemiológico, y determinar los factores asociados al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide empleando la prueba Ji cuadrado de asociación con un nivel de confianza de 95% ($\alpha=0.05$) para medir el grado de asociación. Se realizó un estudio transversal correlacional en 96 pacientes. En cada participante se recolectaron los datos sobre factores modificables: Índice de masa corporal, Índice de discapacidad (HAQ), uso de medicamentos, metaloproteinasa de matriz 3, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, recuento de leucocitos en líquido sinovial; y factores no modificables: sexo, edad, factor reumatoide, anticuerpo antipeptido cíclico citrulinado y tiempo de enfermedad. La prevalencia del depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado es del 18,32% en pacientes con artritis reumatoide con predominancia del sexo femenino. Los factores que correlacionaron significativamente con la presencia de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado son el índice de masa corporal, índice de discapacidad HAQ, edad y tiempo de enfermedad. No existe relación entre los biomarcadores, reactantes de fase aguda, sexo y uso de medicamentos. Se concluye que la edad ($p<0.01$), el tiempo de enfermedad ($p<0.01$), el índice de masa corporal ($p=0.015$) y el índice de discapacidad HAQ ($p<0.01$) fueron factores asociados al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter de la ciudad de Juliaca en el periodo de enero a abril del año 2020.

Palabras claves: Artritis reumatoide, cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, factores asociados, líquido sinovial.



ABSTRACT

The deposition of calcium pyrophosphate dihydrate crystals generates severe and irreversible joint damage just like rheumatoid arthritis, and the coexistence of both diseases is more frequent than expected, however, there is no report that explains how both diseases are related in our study. population, hence the importance of its study. Consequently, it was proposed to identify the prevalence of CPPD deposition disease in patients with rheumatoid arthritis through an epidemiological estimator, and to determine the factors associated with the deposition of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in patients with rheumatoid arthritis using the Chi-square test. of association with a confidence level of 95% ($\alpha=0.05$) to measure the degree of association. A cross-sectional correlational study was performed in 96 patients. Data on modifiable factors were collected from each participant: body mass index, disability index (HAQ), medication use, matrix metalloproteinase 3, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, leukocyte count in synovial fluid; and non-modifiable factors: sex, age, rheumatoid factor, effective anti-cyclic citrullinated peptide and disease time. The prevalence of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition is 18,32% in patients with rheumatoid arthritis, predominantly female. The factors that correlated significantly with the presence of calcium pyrophosphate dihydrate crystals are body mass index, HAQ disability index, age and time of illness. There is no relationship between biomarkers, acute phase reagents, gender and medication use. It is concluded that age ($p<0.01$), time of illness ($p<0.01$), body mass index ($p=0.015$) and HAQ disability index ($p<0.01$) were factors associated with the deposition of crystals of Calcium pyrophosphate dihydrate in patients with rheumatoid arthritis at the Reumacenter clinic in the city of Juliaca from january to april 2020.

Keywords: Arthritis, Rheumatoid; Associated factors; Chondrocalcinosis; Synovial Fluid.



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado es una artropatía ocasionada por desórdenes metabólicos que elevan los niveles de pirofosfato extracelular y que en sincronía con eventos adversos estimulan la formación de cristales en el espesor del cartílago y en el espacio articular (Terkeltaub, 2017). El desarrollo de los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado se manifiestan de distintas formas, pasan desapercibidos pudiendo ser asintomáticos, generar cuadros inflamatorios agudos y/o crónicos, y alcanzar la degeneración articular que hace necesario el uso de prótesis articulares (Ryu et al., 2014)

Investigaciones a nivel mundial ponen en evidencia cada vez con mayor frecuencia un tipo de artritis inducida por cristales llamada Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, sin embargo, existen pocos estudios que aborden la detección y el impacto clínico de los cristales en la artritis reumatoide publicados hasta la fecha (Theiler et al., 2012)

En países de referencia mundial se han reportado prevalencias de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide de 8% a 25,8% en Europa (Galozzi et al., 2015; Gerster et al., 2006; Oliviero et al., 2013; Theiler et al., 2012), 13% en rodillas cadavéricas en Japón (Ryu et al., 2014), y un estudio amplio en veteranos americanos apoya una asociación positiva entre ambas enfermedades (Kleiber Balderrama et al., 2017). A pesar de contar con técnicas validadas para el diagnóstico de esta enfermedad, sólo se encontró un reporte en México y otro en Chile (Canoso, 2016; Fuentes et al., 2015).



La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica y degenerativa al igual que la Enfermedad por depósito de cristales. En la práctica diaria, en el estudio de líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide es muy frecuente observar la presencia de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, lo que nos sugiere que ambas enfermedades coexisten al igual que sus procesos patológicos. La Enfermedad por depósito de cristales de CPPD sería una enfermedad concomitante subdiagnosticada, no abordada en los laboratorios que no cuenten con un microscopio de luz polarizada compensada para realizar su diagnóstico. En consecuencia, a pesar de los esfuerzos realizados por tratar la artritis reumatoide, esta será una enfermedad discapacitante, con impacto socioeconómico negativo afectando seriamente a quienes la padezcan y a su entorno inmediato.

Se desconoce la etiología de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado y la artritis reumatoide, pero se han obtenido pistas importantes al comprender sus asociaciones para establecer medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento efectivo. Por tanto, esta investigación exploratoria reviste importancia al reportar el grado de asociación entre la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado y las principales características de la artritis reumatoide: aspectos clínicos, biomarcadores y reactantes de fase aguda, que expliquen cómo se relacionan ambas enfermedades.

En este contexto la investigación es el primer reporte a nivel nacional que da a conocer la prevalencia de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pobladores de gran altura identificando factores asociados a la presencia de ambas enfermedades. Los resultados obtenidos ponen en evidencia la enfermedad en nuestra población, que luego de su difusión permitirá tomar mejores decisiones terapéuticas y oportunas con el fin de mitigar su impacto en la salud.



1.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia e identificar los factores asociados al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia del depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide.
- Identificar los factores modificables asociados al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide.
- Identificar los factores no modificables asociados al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide.



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES

En una investigación realizada en Berlín Heidelberg Theiler et al. (2012), evaluaron la detección de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide los datos demográficos, clínicos y serológicos, obtenidos del historial médico fueron comparados entre los casos de cristales positivos y negativos y encontraron una prevalencia del 17%. Concluyeron que la edad fue el único factor que influye en la formación de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide y no las características demográficas, clínicas y serológicas.

Del mismo modo Oliviero et al (2013), investigaron en Padova Italia 2370 muestras de pacientes previamente diagnosticados y encontraron una prevalencia del 8,28% de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide y los factores asociados a su desarrollo fueron la edad y la duración o tiempo de enfermedad, sin embargo las muestras de líquido sinovial no eran inflamatorias, es decir el recuento leucocitario era bajo.

Gerster et al. (2006), en una investigación realizada en Lausanne en Suiza encontraron una prevalencia del 25,8% de los 93 pacientes con artritis reumatoide. Los factores de riesgo evaluados son la duración de la enfermedad, el género, el recuento de leucocitos y datos demográficos, sin embargo, ninguno es significativo. Como grupo, los que llevan prótesis sobre todo de la extremidad inferior tienen una tendencia hacia un resultado peor.



Paalanen et al. (2020) realizaron un estudio en Finlandia, fue un estudio retrospectivo donde evaluaron 435 pacientes con artritis reumatoide seronegativa con la finalidad de demostrar que este diagnóstico podría ser confundido con la Enfermedad de depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado. Concluyeron en que la Enfermedad de depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado puede simular a la artritis reumatoide seronegativa al inicio del estudio por lo que es importante el diagnóstico diferencial al inicio y durante el seguimiento. La prevalencia de la Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado fue 3,9% en pacientes con artritis reumatoide seronegativa y de 7% en pacientes ≥ 60 años al inicio del estudio

Galozzi et al., (2015) , realizaron un estudio similar en Berlín donde evaluaron muñecas y dedos, y encontraron una prevalencia de 19,35% de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en Artritis reumatoide, siendo mayor que en la osteoartritis (13%), este hallazgo pone de manifiesto la importancia de analizar el líquido sinovial de las articulaciones de la mano y de la muñeca en el intento de identificar las comorbilidades asociadas a la presencia de cristales y desarrollar estrategias de tratamiento específicas.

Mientras que en Tokio-Japón, Ryu et al. (2014) estudiaron 608 rodillas de 304 cadáveres en las que buscaban cristales de pirofosfato cálcico dihidratado por espectroscopía infrarroja y concluyeron que la prevalencia de la enfermedad por deposición de pirofosfato cálcico dihidratado fue del 13%. Los factores que correlacionaron significativamente fueron la edad, el sexo y la gravedad de la degeneración del cartílago en la articulación fémoro-tibial del sujeto. Por consecuencia, estos datos son útiles para el diagnóstico de artritis por CPPD en entornos clínicos diarios.



Así mismo, en la ciudad de Nottingham en el Reyno Unido, Pattrick et al. (1993) estudiaron la asociación de cambios radiológicos de osteoartritis, síntomas y partículas de LS en 300 rodillas y encontraron que el desgaste, remodelación y condrocalcinosis se produjeron con más frecuencia en las rodillas con cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en las 300 rodillas artrósicas, de este modo éste estudio confirma la asociación de partículas de calcio con el proceso de osteoartritis.

Viriyavejkul et al, (2007) realizaron una investigación en Bangkok Tailandia, en la que compararon las características de 102 personas con y sin enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado y hallaron que el 52,9% de ellos dieron positivo a cristales de pirofosfato cálcico dihidratado. Las personas fueron sometidas a cirugía de reemplazo total de rodilla por la osteoartritis. Concluyeron que la alta prevalencia de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado se encontró en los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodillas. Respecto a los factores evaluados reportaron que todos los participantes, menos uno, desconocían la enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado. Ambos grupos experimentaron dificultades similares para realizar sus actividades diarias y recibieron un tratamiento similar.

Finalmente, en la ciudad de Milwaukee estado de Wisconsin (USA), Sabchyshyn et al. (2018) estudiaron a 21 pacientes bien caracterizados con Artritis reumatoide y enfermedad por Deposito de Pirofosfato cálcico dihidratado para correlacionar la presencia de ambas enfermedades y encontraron que el diagnóstico de Artritis reumatoide a menudo precede al diagnóstico de depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado. Esta presentación asincrónica, junto con la edad clásica de inicio de la enfermedad de depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado y el patrón típico de afectación articular, respalda la hipótesis de que el depósito de cristales de pirofosfato



cálcico dihidratado se desarrolla en pacientes con Artritis reumatoide a través de procesos similares a los que causan las formas idiopáticas de esta enfermedad.

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad de origen desconocido, que se caracteriza por cambios inflamatorios del tejido sinovial de las articulaciones, del cartílago y del hueso y, con menor frecuencia, de sitios extraarticulares (Scherer et al., 2020); en casos severos puede resultar en daño permanente en las articulaciones, discapacidad y muerte (Milkus et al., 2013).

La artritis reumatoide afecta aproximadamente a 1 de cada 200 adultos en todo el mundo, estudios realizados en Asia registra hasta 1,3% de prevalencia y de 0,5 a 1% en Europa y América del Norte (de Cock & Hyrich, 2019). Según el último estudio COPCORD realizado en Lima por Gamboa et al. (2009), la prevalencia de AR fue de 0,51%, mientras que Vega-Hinojosa et al. (2017) estimó una prevalencia de 0,5% a 1,2% en población de gran altura, es decir en nuestra población.

Esta enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres (2 a 3 veces). Puede afectar a personas de cualquier edad, pero el pico de aparición es entre los 50 y los 59 años (Scherer et al., 2020).

El primer signo de la AR es dolor articular, particularmente en las manos y los pies, acompañado de rigidez matutina. A medida que avanza la enfermedad, las articulaciones afectadas por la AR se hinchan y dificultan el movimiento. El dolor y la hinchazón aparecen y desaparecen, con algunos episodios de mayor inflamación seguidos de períodos de relativa mejoría (Turrión Nieves et al., 2017).



2.2.2.1. Diagnóstico

Los reumatólogos utilizan el examen físico, los análisis de sangre y las radiografías para diagnosticar la AR. La mayoría de los pacientes con AR tienen resultados positivos para factor reumatoideo sérico, anticuerpos anti-proteína citrulinada cíclica, o ambos. Los reumatólogos pueden ayudar a diferenciar la AR de otras enfermedades que pueden causar síntomas similares pero que requieren un tratamiento diferente (Aletaha & Smolen, 2018)

En el 2010 el EULAR y el ACR desarrollaron los nuevos criterios de clasificación para la AR con el objetivo de incluir a pacientes en una etapa más temprana de la enfermedad, para poder abordarla terapéuticamente lo antes posible (Aletaha et al., 2010; van der Woude & van der Helm-van Mil, 2018). Para la clasificación de la AR, los criterios deben cumplir con una puntuación de igual o superior a 6 (Aletaha et al., 2010)

2.2.2. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

El depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado es la causa más común de calcificación del cartílago articular, también llamado condrocalcinosis (CC). Se reconoce que esta enfermedad ocurre principalmente en los ancianos, aunque la deposición de inicio joven (<55–60 años) puede ocurrir en sitios de lesión articular previa y en osteoartritis (OA) (Terkeltaub, 2012)

Fue el cirujano Robert Adams quien describió por primera vez la calcificación del cartílago articular en 1854. Con la llegada de la radiografía se observó con más frecuencia la calcificación, es así que Zitnan y Sitaj en 1960 mencionan que la manifestación se trata de una enfermedad distinta y la denominan “condrocalcinosis articular”. En 1962,



McCarty et al. demostraron cristales de pirofosfato cálcico dihidratado a través de radiografías (Abhishek & Doherty, 2014).

Las Articulaciones en las que se observan con más frecuencia la deposición de cristales pirofosfato de calcio son las rodillas, las muñecas, la sínfisis del pubis y las caderas (Schlee et al., 2018a). En raras ocasiones se puede heredar o deberse a enfermedades metabólicas predisponentes que elevan los niveles de pirofosfato extracelular.

2.2.2.1. Formación de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

Existe una relación entre el depósito de cristales de CPPD y ciertas afecciones metabólicas que, se piensa, se relacionan con “anomalías” del metabolismo del calcio o el pirofosfato inorgánico. Algunos ejemplos de los trastornos metabólicos son hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, hipofosfatasa, hemocromatosis e hipomagnesemia (Kasper et al., 2015). Además, se reconoce una predisposición hereditaria en ciertos grupos étnicos que puede transmitirse como un rasgo autosómico dominante, que se vincula a los brazos cromosómicos 8q y 5p (Milkus et al., 2013).

Los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado se forman dentro de la matriz del cartílago hialino y el fibrocartílago (Figura 1). Las condiciones clave que favorecen la formación de cristales de CPPD son la baja disponibilidad de fosfatasa alcalina y la mayor disponibilidad de pirofosfato (PPi) dentro de la matriz. La actividad de la fosfatasa alcalina puede disminuir debido a que su síntesis y/o su difusión están restringidas (Terkeltaub, 2012). La menor disponibilidad de fosfatos alcalinos en presencia de una generación de PPi normal o aumentada dará como resultado un aumento de PPi suficiente para formar cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (Figura 2-A). Posteriormente, los

cristales de pirofosfato cálcico dihidratado se desprenden en el espacio sinovial, lo que provoca una inflamación aguda (Terkeltaub, 2012).

Los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado libres en el líquido sinovial se disuelven por la acción de las fosfatasas intracelulares de células inflamatorias como neutrófilos y macrófagos derivadas de la sangre y del líquido intersticial (Figura 2-B). Por consecuencia la identificación de cristales de CPPD en líquido sinovial se debe realizar inmediatamente después de obtenida la muestra (Terkeltaub, 2012).

El Pi iónico extracelular del cartílago puede disminuir con el envejecimiento y varios estados patológicos, lo que establece aún más el entorno local para el depósito de cristales de CPPD (Terkeltaub, 2012).

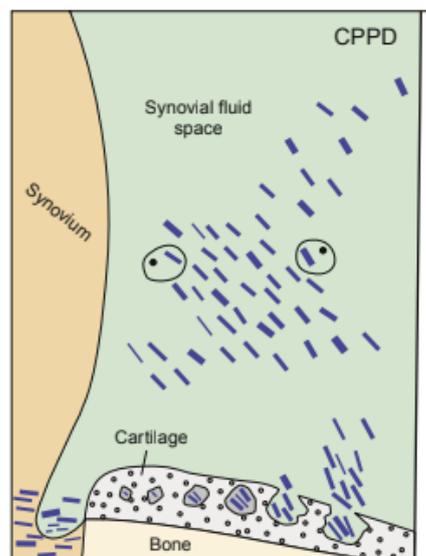


Figura 1. Formación de los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado dentro de la matriz del cartílago hialino y el fibrocartílago. **Fuente:** Terkeltaub (2012)

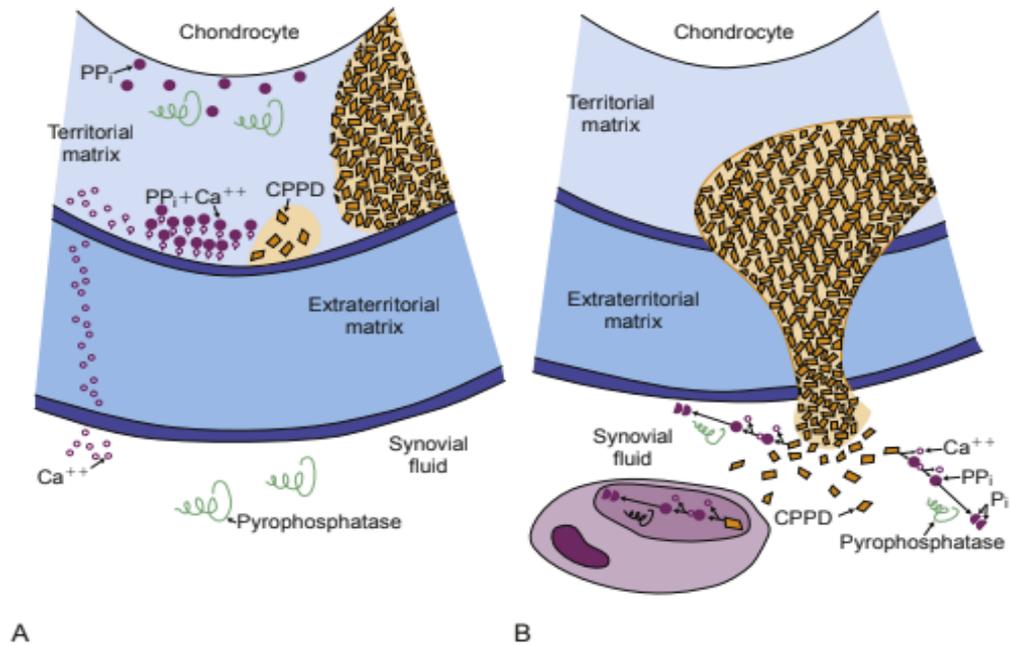


Figura 2. A, Formación de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado (CPPD) dentro del cartílago articular. B, Disolución de cristales de CPPD dentro del espacio del líquido sinovial.

2.2.2.2. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad por depósito de cristales de CPPD

El depósito de cristales de CPPD permanece asintomático en la mayoría de los casos, lo que da origen a la condrocalcinosis. Sin embargo, puede manifestarse con dos cuadros comunes (Schlee et al., 2018a).

- Pseudogota: crisis agudas e intermitentes de artritis; los síntomas suelen alcanzar su intensidad máxima en el transcurso de 6 a 24 h del inicio; suelen ser autolimitadas y resolverse luego de una o dos semanas. Inflamación articular intensa (dolor, tumefacción, eritema, hipersensibilidad a la palpación). Por lo general, la rodilla es la más afectada, seguida por muñeca, hombro, tobillo y codo (Schlee et al., 2018a).

- Artropatía crónica por pirofosfato (o pseudoosteoartritis); de evolución indolente; sus signos y síntomas pueden sugerir artritis inflamatoria sistémica (referencia de rigidez matutina y dolor); puede complicarse por la sobreposición de crisis agudas. Ataca las mismas articulaciones que la pseudogota; también pueden existir características pseudoreumatoideas (Schlee et al., 2018a).

2.2.2.3. Clasificación de la enfermedad por depósito de cristales de CPPD

La Liga Europea contra el Reumatismo establece en 2011 la clasificación en función a las principales presentaciones de la enfermedad por depósito de cristales de CPPD (Tabla 1) (Zhang et al., 2011).

Tabla 1. Clasificación de las presentaciones de la Enfermedad por depósito de cristales de CPPD.

-
- A. CPPD asintomático: Enfermedad sin consecuencia clínica aparente.**
-
- B. Osteoartritis con CPPD: CPPD en una articulación que también muestra cambios estructurales de Osteoartritis, en imágenes o examen histológico, esta puede ser sintomática o asintomática.**
-
- C. Artritis aguda por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado: inicio agudo, sinovitis dolorosa autolimitada por los cristales (anteriormente conocida como "pseudogota").**
-
- D. Artritis crónica inflamatoria por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado: artritis inflamatoria crónica asociada con CPPD (anteriormente "pseudorreumatoide").**
-

2.2.2.4. Diagnóstico de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

Estudio de líquido sinovial

El análisis del líquido sinovial obtenido mediante aspiración articular es la piedra angular del diagnóstico de la pseudogota aguda y resulta esencial para descartar otras etiologías de artritis aguda (Terkeltaub, 2012).

Detección de cristales de CPPD por microscopía de luz polarizada:

La birrefringencia es la propiedad de los cristales de provocar una doble difracción de luz polarizada de tal modo que cambia el plano de vibración. Si colocamos el material birrefringente entre el lente polarizador y el lente analizador, solo se verán los rayos que atravesaron el material birrefringente. Para una mejor observación a la fuente de luz polarizada se le agrega un lente compensador rojo de primer orden que permite observar el fondo oscuro en rojo. Los materiales birrefringentes son anisotrópicos (que presenta diferentes características según la dirección de la luz). El efecto del pasaje de la luz compensada por el cristal de CPPD refleja su forma romboidal con birrefringencia débil positiva y se verá amarillo, rojo o azul de acuerdo a la incidencia de la luz respecto a los ejes ópticos del cristal (Figura 3) (El-Gabalawy, 2017).

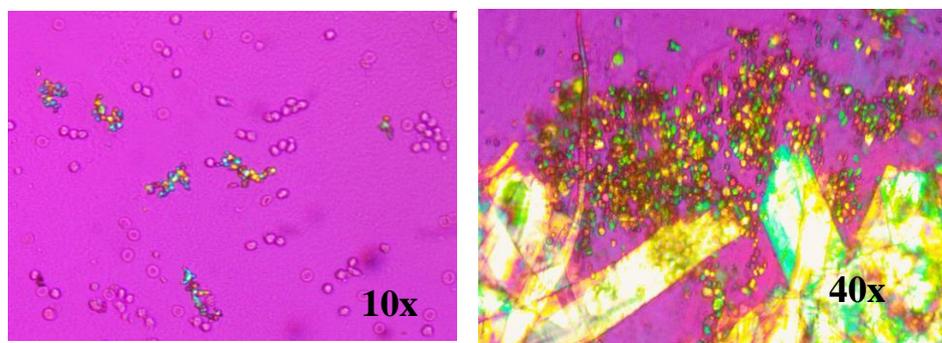


Figura 3. Cristales de CPPD a 10x y 40 x

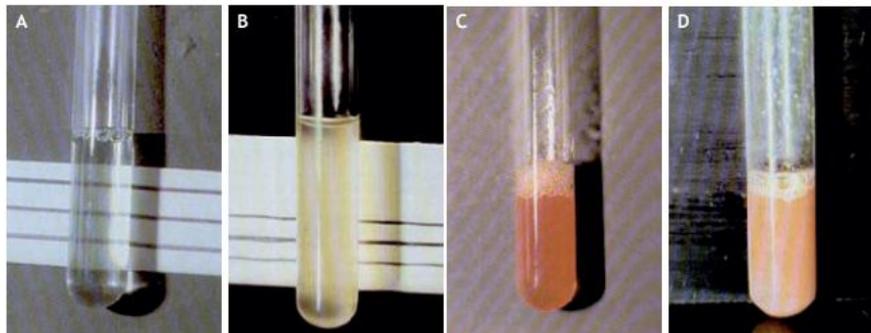
Fuente: Archivo interno de la clínica Reumacenter.

Además de su birrefringencia el Líquido sinovial que posee cristales de CPPD presenta otras características como la apariencia (Figura 4), Viscosidad, Leucocitos por mm³ y presencia de bacterias, que permite su diferenciación respecto a otras patologías (Tabla 2),

Tabla 2. Características de líquido sinovial con CPPD y otras artropatías

	Apariencia	Viscosidad	Leu por mm³	% PMNs	Cristales	Cultivo
Normal	Transparente	Alto	< 200	< 10%	Negativo	Negativo
Osteoartritis	Transparente	Alto	200-2000	< 10%	Ocasionalmente CPPD e Hidroxiapatita	Negativo
Artritis reumatoide	Translúcida	Baja	2000-50 000	Variable	Negativo	Negativo
Gota	Translúcida	Baja	200- >50 000	>90%	Urato monosódico	Negativo
Pseudogota	Traslúcido a turbio	Baja	200-50 000	>90%	CPPD	Negativo
Artritis séptica	Turbio	Baja	2000->50 000	>90%	Negativo	Negativo
Hemartrosis	Hemorrágica	Baja	-	-	Negativo	Negativo

Fuente: Tomado de El- Gabalawy 2017



Fuente: Tomado de Gallo Vallejo & Ruiz (2014).

Figura 4. Tipos de líquido sinovial (según aspecto macroscópico). A) Líquido normal o mecánico. B) Líquido inflamatorio. C) Líquido hemorrágico. D) Líquido séptico.



Existen algunos tópicos importantes respecto al análisis de líquido sinovial: la artrocentesis no es muy usada por el médico de atención primaria como técnica diagnóstica; El estudio de líquido sinovial es un análisis que requiere coordinación anticipada con el servicio de laboratorio (Gallo Vallejo & Ruiz, 2014); no requiere gran inversión en su implementación a excepción del microscopio de luz polarizada, pero que podría ser reemplazado con un microscopio óptico, sin embargo disminuiría la sensibilidad de la prueba (Martínez-Castillo et al., 2010). Es una prueba que permite un diagnóstico inmediato para la enfermedad por depósito de cristales de CPPD (Pascual et al., 2011). Para una buena interpretación se requiere de la observación de al menos dos personas entrenadas, los cristales de CPPD podrían confundir al observador inexperto (Martínez-Castillo et al., 2010).

Las pruebas de laboratorio son relevantes porque con los resultados se puede establecer el diagnóstico, te permiten estimar la severidad de la enfermedad, se consigue evaluar el pronóstico y realizar el seguimiento de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, Filippou et al. (2016) compararon la precisión de la ecografía, el análisis microscópico de Líquido sinovial y las radiografías en el diagnóstico de CPPD y los valores de sensibilidad y especificidad informados fueron 96% y 87% para ultrasonido, 75% y 93% para radiografía y 77% y 100% para Líquido sinovial respectivamente. Finalmente, una revisión sistemática y un meta análisis reconocieron que la ecografía es una herramienta potencial en el diagnóstico de la enfermedad por CPPD (Filippou et al., 2016; W. Zhang et al., 2011).



2.2.2.5. Tratamiento de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

En la pseudogota aguda, los agentes antiinflamatorios como AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos), Glucocorticoide sistémicos y colchicina pueden ser efectivos, en particular si se administran en una fase temprana de la evolución de una crisis (Rosales-Alexander et al., 2014).

El paracetamol y otros analgésicos pueden proveer alivio sintomático adicional. Es posible alcanzar una mejoría clínica óptima en la pseudogota mediante la aspiración terapéutica de la articulación y la aplicación intraarticular de esteroides, alternativa que resulta en particular útil cuando existen agudizaciones monoarticulares (Gallo Vallejo & Ruiz, 2014). En los pacientes con artropatía crónica por pirofosfato, el tratamiento a largo plazo incluye ejercicios para fortalecimiento muscular y de tipo aeróbico, disminución de la obesidad, uso de dispositivos de asistencia y, con menor frecuencia, intervenciones quirúrgicas como la sinovectomía o artroplastia (Andrés & Vela, 2010).

2.2.2.6. Prevalencia de la Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

En términos generales la Enfermedad por depósito de cristales de CPPD tiene una prevalencia que varía entre 2 y 10% en pacientes menores de 75 años, y aumenta de 30 a 60% en individuos mayores de 85 años. Se calcula que sólo ~ 25% de los pacientes con depósito de cristales de CPPD desarrolla sintomatología, el resto permanece asintomático (Durcan et al., 2014).



2.2.2.7. Pronóstico de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

Si el manejo es óptimo, el depósito de cristales de CPPD suele tener un pronóstico general excelente. En tanto el depósito de cristales de CPPD por sí mismo no genera disminución de la sobrevivencia, es necesario manejar de manera agresiva las condiciones metabólicas asociadas para reducir al mínimo su impacto sobre la morbilidad y la mortalidad. En algunos pacientes la artropatía persistente puede desencadenar una artritis degenerativa de progresión rápida, lo que determina una disfunción relevante (Rosales-Alexander et al., 2014).

2.2.3. Cristales de CPPD en pacientes con artritis reumatoide

Alrededor de 5% de los pacientes con depósito de cristales de CPPD puede presentar síntomas similares a los de la AR, una presentación que se conoce como pseudoartritis reumatoide. Los pacientes pueden desarrollar rigidez matutina, sinovitis y afectación simétrica de articulaciones pequeñas, con elevación de los índices inflamatorios (Schlee et al., 2018).

Paalanen et al. realizaron una investigación en el 2020 en la que llega a la conclusión de que la Enfermedad por CPPD puede simular una AR seronegativa al inicio del estudio y por ellos es importante el diagnóstico diferencial de la artritis seronegativa al inicio y durante el seguimiento de la enfermedad. Dicho estudio reporta una prevalencia de 3,9% de pacientes con CPPD en personas con AR seronegativa, esta prevalencia se incrementa a un 7,0% en pacientes \geq a 60 años al inicio del estudio.

Las investigaciones antiguas reportan una asociación negativa o nula entre la CPPD y la AR. Sin embargo, las altas prevalencias reportadas en los recientes estudios



hospitalarios sugieren que la Artritis reumatoide es un factor de riesgo para la Enfermedad por depósito de cristales de CPPD. Esta asociación puede deberse a la edad avanzada (edad media: 64,5 años) y la duración prolongada de la enfermedad (media: 12 años), lo que puede dar lugar a Osteoartritis secundaria (Abhishek & Doherty, 2014)

Características de líquido sinovial en pacientes con Artritis Reumatoide y Enfermedad por depósito de cristales de CPPD

Las características de un líquido sinovial inflamatorio proveniente de un trastorno inmunitario como la artritis reumatoide son: mayor turbidez, color amarillo, con escasa viscosidad, recuento leucocitario de 2000 a 75000 cel/uL., un recuento diferencial de >50% en neutrófilos, glucosa disminuida y presencia de autoanticuerpos (Gómez Lagos et al., 2016).

Respecto a un líquido inflamatorio inducido por cristales de CPPD es un líquido lechoso, de baja viscosidad, con recuento leucocitario de hasta 50 000 cel/uL., neutrofilia menor al 70%, una glucosa disminuida y finalmente la presencia de cristales de CPPD como el *gold estándar* (Gómez Lagos et al., 2016).

Prevalencia del depósito de cristales de CPPD en pacientes con Artritis reumatoide

A nivel mundial los reportes de incidencia y prevalencia del depósito asintomático de cristales de CPPD está en aumento, al igual que su presencia sincrónica con otras artropatías como la Artritis reumatoide. En Suiza se reportó una prevalencia del 25,8% (Gerster et al., 2006), 8% en Italia colocándola en la tercera artropatía más común en ese país (Oliviero et al., 2013), 17,7% y 19,35% en Alemania (Galozzi et al., 2015; Theiler et al., 2012), así mismo un estudio post-mortem en Japón reporta una prevalencia del 13% en rodillas cadavéricas (Ryu et al., 2014), en Estados Unidos otro estudio muy amplio en veteranos de la guerra apoya una asociación positiva entre ambas enfermedades (Kleiber



Balderrama et al., 2017). En México con el propósito de describir por primera vez la enfermedad evaluaron 7200 historias clínicas y solo 60 dieron positivo a la enfermedad concluyendo que podría existir un factor genético que proteja a la población de desarrollar esta enfermedad (Canoso, 2016). En Chile se describe un caso de un anciano de 90 años en el que resalta el *delirium* y la fiebre como síntomas de un cuadro inflamatorio no infeccioso y la importancia de la búsqueda de causas reumatológicas en el diagnóstico diferencial (Fuentes et al., 2015). No se describen más casos en Latinoamérica y ninguno en el país.

Es importante aclarar que las prevalencias informadas varían en gran medida con base en el tipo de población, el sitio anatómico (rodilla en comparación con otras articulaciones) y la técnica empleada para su diagnóstico (Abhishek, 2016). Sin embargo, se requieren más estudios que utilicen modalidades de imágenes sensibles no invasivas, como la ecografía, para determinar mejor la prevalencia e incidencia de la enfermedad por depósito de cristales de CPPD en la población y obtener estimaciones de estas para cada fenotipo clínico (Schlee et al., 2018b).

2.2.4. Principales características de la artritis reumatoide

2.2.4.1. Aspectos Clínicos y Sociales

A. Sexo y edad

Se conoce que las enfermedades reumáticas, pero principalmente la Artritis reumatoide tiene más prevalencia en mujeres que en varones en una relación de 3:1. Esto puede suceder por el efecto protector que otorgan los estrógenos al desarrollo de la artritis reumatoide (Valderrama Alarcón, 2020), al entrar en la etapa de la menopausia los niveles estrogénicos disminuyen y coinciden con la edad en la que debuta generalmente la

enfermedad. Respecto a la edad, la Artritis reumatoide es una enfermedad crónica que no tiene cura, por lo tanto, a mayor edad existe mayor daño articular, sobre todo si no es tratado adecuadamente (García de Yébenes & Loza, 2018).

B. Índice de masa corporal (IMC)

Es una herramienta útil para valorar la adiposidad y el estado nutricional de las personas. La OMS estableció una clasificación correlacionando los valores de dicho índice con diversas causas de morbilidad Tabla 3 (González Jiménez, 2013).

Tabla 3. Clasificación de los valores de índice de masa corporal

IMC			
Normal	Sobrepeso	Obesidad	Obesidad mórbida
18 - 25	26 - 19	30 - 39	> 40

La artritis reumatoide afecta la composición corporal de quien la padece. Los factores que influyen son: la activación de citoquinas proinflamatorias que conllevan alteraciones metabólicas, por consecuencia degradación del tejido magro; estilo de vida sedentario que aumenta la grasa corporal y disminuye la masa muscular; y finalmente mayor frecuencia de obesidad en Artritis reumatoide (Tello-Winniczuk et al., 2016).

Tello-Winniczuk et al. (2017) publicó un estudio en el 2017 en el que busca evaluar la eficacia del IMC para determinar obesidad en pacientes con Artritis reumatoide comparándolo con la Densitometría que es un método más preciso. Concluye que un índice de 22kg/m² permite detectar obesidad y definir mejor el Riesgo de Enfermedad Cardiovascular. En otra investigación en Osteoartritis se asocia directamente el IMC con mayor dolor, inflamación y rigidez, por consecuencia menor independencia funcional (Casilda-López et al., 2018).



C. Índice de discapacidad (HAQ-DI)

La AR genera un impacto sociosanitario por su potencial de producir discapacidad, deteriora significativamente la calidad de vida del paciente en su dimensión física y emocional. Además, el dolor propio de la inflamación limita la capacidad del paciente para realizar sus actividades habituales, afectando su vida social y laboral (García de Yébenes & Loza, 2018). El principal predictor de la calidad de vida es la capacidad funcional que se determina con el cuestionario de evaluación de la salud – índice de discapacidad (HAQ-DI) (Ji et al., 2017)

El cuestionario HAQ (Health Assessment Questionnaire) está validado para la medición de la capacidad funcional de las enfermedades con afectación articular inflamatoria. Consta de 20 ítems que valoran 8 dimensiones físicas: vestirse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, prensión y actividades de vida diaria. El paciente debe indicar la afectación autopercebida durante la última semana, y en cada dimensión señalar la dificultad para realizarlas. En cada categoría hay 4 tipos de valores para cada ítem, oscilando entre 0 (ninguna dificultad) y 3 (imposible realizar la acción indicada) (Copoví Moya, 2018). La artritis reumatoide se puede asociar con grados variables de discapacidad a largo plazo a consecuencia de la limitación funcional, pero si es intervenida en etapas tempranas es susceptible a ser reversible (Cuervo et al., 2018).

D. Tiempo de Enfermedad

Los nuevos criterios diagnósticos para la Artritis reumatoide precisan que no requieren la presencia de daño articular para su diagnóstico con el fin de dar tratamiento inmediato y así evitar un mal pronóstico. La AR es una enfermedad crónica, la cual no tiene cura, sin embargo, si es tratada oportunamente y en su fase temprana, tranquilamente alcanzará la remisión y podrá convivir con ella sin mayor problema (Revenga Martínez et al., 2021).



Lamentablemente esa no es la realidad y por lo general quienes la padecen acuden tarde por diagnóstico y tratamiento; un estudio reporta que el 20,6% de sus participantes tenían más de 10 años con la enfermedad y que debido a su cronicidad la AR estaría asociada a un mayor daño articular, mayor discapacidad, mayor daño endotelial, y el desarrollo de otras complicaciones y enfermedades concomitantes, y finalmente aumento de la mortalidad (Batún Garrido et al., 2015)

E. Uso de medicamentos

La clave para el manejo de la AR es la educación del paciente, la rehabilitación física y el uso de medicamentos. La enfermedad no tiene cura por lo tanto el tratamiento busca controlar la actividad inflamatoria, evitar el daño estructural articular y prevenir la pérdida de la capacidad funcional de los pacientes (Movasat Hajkhan et al., 2017).

Hoy contamos con una amplia variedad farmacológica como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los glucocorticoides (GC) y los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) en sus versiones sintéticos y biológicos. El tratamiento depende de factores como la duración de la enfermedad, factores de mal pronóstico, la respuesta a otros tratamientos, y la gravedad, por lo tanto, debe ser un tratamiento individualizado (Movasat Hajkhan et al., 2017).

2.2.4.2. Biomarcadores

A. Factor reumatoide y Antipéptido cíclico citrulinado

El Factor Reumatoide (FR) junto al Antipéptido cíclico citrulinado (a-CCP) como biomarcadores son importantes en el manejo clínico en las distintas fases de la Artritis Reumatoide porque se ha demostrado que ayudan a predecir el progreso de la enfermedad, mejorar el diagnóstico e inclusive determinar el pronóstico (Mora Rodríguez, 2019).

El FR es un autoanticuerpo, puede ser de isotipo IgM, IgG y IgM, este anticuerpo se encuentra en el 40 a 80% de los casos de AR, su ausencia no descarta la enfermedad.



Sin embargo, podría estar en el 1% de la población sana, personas con otras enfermedades autoinmunes, infecciones o neoplasias. El FR sugiere enfermedad más grave, mayor compromiso articular, discapacidad y peor evolución (Revenge Martínez et al., 2021)

Por otro lado, el A-CCP es un autoanticuerpo de mayor utilidad diagnóstica respecto al FR por su mayor sensibilidad (79%) y especificidad (96%) para el diagnóstico de AR (Torres Mamani, 2018). Este Biomarcador predice la aparición de la enfermedad años antes de que se presente el primer síntoma, pero está asociado a un curso más agresivo; no es útil para seguimiento porque su valor permanece constante (Revenge Martínez et al., 2021).

B. Metaloproteinasa de matriz tipo 3 (MMP-3)

La MMP-3 es competente tanto como para seguimiento y control de la enfermedad, así también como para la elección del tratamiento adecuado (Navarrete Hernández, 2019).

La metaloproteinasa-3 de matriz o MMP3, también conocida como estromelisin-1, es una enzima que participa activamente en la destrucción articular en pacientes con Artritis reumatoide. En un estudio en el que examinaron las últimas tres décadas los niveles séricos de MMP3 reflejaron positivamente la actividad de la enfermedad de la AR, la lesión articular y ósea y la erosión radiológica y predijeron el resultado de la enfermedad y la respuesta a los medicamentos, como se resume en varias publicaciones que informan resultados en más de 8000 pacientes con AR. El monitoreo de MMP-3 debe integrarse en la evaluación de rutina y acompañar las modalidades terapéuticas, en el manejo médico personalizado de la AR (Lerner et al., 2018).

C. Recuento de leucocitos en líquido sinovial



El recuento de leucocitos es un método muy importante en el momento de realizar el (Gómez Lagos et al., 2016) estudio de LS, porque refleja la severidad de la inflamación articular; los leucocitos polimorfonucleares (PMN) no son células "residentes" en la articulación por ello su presencia sugiere inflamación (El-Gabalawy, 2017). Martínez Sanchis & Pascual (2005) realizan un estudio que muestra que no existe diferencias en el recuento de leucocitos en pacientes con o sin dolor, concluyendo que la presencia de células PMN y un recuento de células más alto de lo normal revelan una inflamación subclínica.

En las artropatías inflamatorias primarias (p. ej., enfermedad reumatoide) y secundarias (p. ej., sépticas e inducidas por cristales), se producen cambios en el número de células y el tipo de células en el líquido que forma la base de una prueba de diagnóstico ((Hermansen & Freemont, 2017). Según Gómez Lagos et al. (2016) el recuento de leucocitos entre líquido sinovial proveniente de Artritis Reumatoide es de 2000 a 75000 cel/uL. y el porcentaje de polimorfonucleares es mayor a 50%.

2.2.4.3. Reactantes de fase aguda

A. Velocidad de sedimentación globular y Proteína C reactiva

Se elevan con frecuencia y son útiles para dar seguimiento a la respuesta al tratamiento. La velocidad de sedimentación globular o eritrosedimentación, determina la sedimentación de los glóbulos rojos en una muestra de sangre con anticoagulante durante un tiempo determinado, es una prueba de bajo costo muy utilizada que proporciona una medida de respuesta de fase aguda y crónica del proceso inflamatorio; sin embargo, al igual que la Proteína C reactiva, no es específicas de la AR (Del Pilar Navarro, 2019). La PCR expresa mejor una inflamación en la fase aguda. Ambas pruebas pueden estar



elevadas en otras enfermedades autoinmunes, quemaduras, infecciones o neoplasias (Revenga Martínez et al., 2021).

2.2.5 Factores asociados

2.2.5.1. Factores modificables

Son los factores que, con un cambio de estilo de vida, tratamiento pueden ser eliminados y redirigidos. En este estudio los factores modificables son:

- Índice de masa corporal
- Índice de discapacidad HAQ-DI
- Uso de medicamentos
- Metaloproteinasa de matriz 3
- Velocidad de sedimentación globular
- Proteína C reactiva
- Recuento de leucocitos en Líquido sinovial

2.2.5.2. Factores asociados no modificables

Son propios de la persona, es decir que siempre tendrán ese factor y el cuál no posible intervenir ni revertir.

- Sexo
- Edad
- Factor reumatoide
- Anti péptido cíclico citrulinado
- Tiempo de enfermedad



CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. ÁREA DE ESTUDIO

La investigación se realizó en la clínica Reumacenter E.I.R.L., especializada en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades reumatológicas. Está ubicada en el Jr. Ladislao Butrón N°175, Laguna Temporal de la Ciudad de Juliaca, Provincia San Román, Región Puno. Ubicado en la Región Suni a una altura de 3825 m.s.n.m. (SENAMHI, 2008).

3.2. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Para determinar la prevalencia del depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado se observó la presencia de los cristales bajo microscopia de luz polarizada en muestras de líquido sinovial. La identificación de los cristales es el *gold estándar* para el diagnóstico de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado. Para determinar la prevalencia se utilizó el estimador epidemiológico. Este comprende la recolección, registro, análisis e interpretación de datos.

La prevalencia del depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter dentro de un periodo de tres meses se calculó mediante el estimador epidemiológico:

$$P = \frac{\text{Número de casos al momento de } t}{\text{Total de la población en el momento de } t} \times 100$$

El diseño de investigación corresponde a una investigación no experimental del tipo transversal correlacional, es decir, que busca la relación estadística entre variables en un momento determinado en términos correlacionales (Hernandez ,2017)). Para

identificar la relación entre variables, es decir factores modificables y no modificables asociados a la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, se empleó el estadístico de la prueba Ji cuadrado de asociación, con un nivel de confianza de 95% de confianza ($\alpha=0.05$).

3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.3.1. Población

La población estuvo comprendida por 131 personas con artritis reumatoide que se atendieron en la clínica Reumacenter de Juliaca entre los meses de Enero a Abril del año 2020.

3.3.2. Muestra

La determinación del tamaño muestral fue por muestreo probabilístico proporcional, a través de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N^2 \times Z^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z^2 \times p \times q}$$

Donde:

N: Total de la población (131)

Z=Distribución normal Z (1.96)

p q=Campo de variabilidad de aciertos y errores (p:0.5; q:0.5)

d=Nivel de precisión (0.05)

n=Tamaño de muestra

Reemplazando:

$$n = \frac{131 \times 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5}{0.05^2 \times (131 - 1) + 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5} = 98$$



Entonces la muestra está constituida por 98 personas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Para el diagnóstico de enfermedad por depósito de cristales de CPPD se analizaron los líquidos sinoviales de los participantes. Y para el diseño muestral se tomaron las muestras por muestreo aleatorio simple (MAS).

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide según ACR/EULAR 2010,
- Pacientes con presencia de tumefacción articular accesible para artrocentesis
- Pacientes con mono u oligoartritis aguda menor de 2 meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con otras enfermedades autoinmunes
- Pacientes con artritis séptica
- Pacientes con tumefacción articular mecánica y/o antecedentes traumáticos.

3.4. METODOLOGÍA

3.4.1. Prevalencia del depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide

a) Técnica:

Detección de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado por microscopía de luz polarizada.

b) Autores: McCarty en 1963.



c) Fundamento:

Los cristales de CPPD tienen la propiedad de ser birrefringentes por lo que se identifican claramente bajo el microscopio de luz polarizada compensada. La birrefringencia es la propiedad de los cristales de provocar una doble difracción de luz polarizada de tal modo que cambia el plano de vibración. Al colocar la preparación entre el lente polarizador y el lente analizador además de un lente compensador rojo de primer orden se observará el fondo oscuro en rojo. Los materiales birrefringentes son anisotrópicos (que presenta diferentes características según la dirección de la luz). El efecto del pasaje de la luz compensada por el cristal de CPPD refleja su forma romboidal con birrefringencia débil positiva y se verá amarillo, rojo o azul de acuerdo a la incidencia de la luz respecto a los ejes ópticos del cristal (McCarty, 1963).

d) Procedimiento:

Las muestras se obtuvieron por artrocentesis. La artrocentesis es una técnica sencilla que consiste en la punción articular y la extracción del líquido sinovial con fines diagnósticos y terapéuticos, se requiere estricta asepsia y se puede llevar a cabo con el apoyo de un ecógrafo, este procedimiento sólo lo puede realizar un médico, en este caso estuvo a cargo del Reumatólogo. Para esto se empleó gasas con povidona yodada para la desinfección de la zona, una o más jeringas de 20 ml y una aguja hipodérmica de 18G x 1 ½. Las muestras fueron transportadas al laboratorio e inmediatamente se prepararon para montaje. Las muestras de líquido sinovial se decantaron en tubos de ensayo de 5ml. Se centrifugaron a 3500 rpm en una centrífuga NF 200, marca NUVE, serie 8998863111579, de procedencia Turka. Se vacía todo el sobrenadante hasta llegar



al sedimento. Con la ayuda de una micropipeta y puntilla se obtiene 15uL del sedimento que se colocaron entre un portaobjetos y cubreobjetos.

Para la identificación de cristales se colocó la muestra en la platina del microscopio de luz polarizada de procedencia americana, marca MANHEIM, serie 3826595321. La presencia de cristales se captaron con una Cámara AmScope Microscope Digital Camera, Serie MU1403 y de su respectivo software llamado AmScope. Los resultados se registraron en una hoja de cálculo mencionando la ausencia o presencia de cristales de CPPD. La identificación se realizó basándonos en las características propias de estos cristales que son: alargadas y romboidales, de birrefringencia positiva (Figura 1). Los resultados se registraron en la ficha de recolección de datos (Anexo 1).

La prevalencia del depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter dentro de un periodo de tres meses se calculó mediante el estimador epidemiológico:

$$P = \frac{\text{Número de casos al momento de } t}{\text{Total de la población en el momento de } t} \times 100$$

e) Variable analizada

- Univariado: Depósito de cristales de CPPD en pacientes con artritis reumatoide.

3.4.2. Determinación de los factores modificables asociados a la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

a) Técnica:

Análisis documental de historias clínicas.



b) Procedimiento:

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas digitales del archivo interno de la Clínica Reumacenter de enero a marzo del 2020, contenidos en el software FoxClinic y fueron sistematizadas en una ficha de recolección de datos (Anexo 1) y posteriormente organizadas en cuadros en una hoja de cálculo de Office Microsoft Excel. Se utilizó material de escritorio como una computadora, papel bond y lapiceros

c) Variables analizadas:

Variable “A”

Factores modificables:

- Índice de masa corporal (IMC)
- Índice de discapacidad (HAQ)
- Uso de medicamentos antiinflamatorios
- Metaloproteinasa de matriz 3 (MMP-3)
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Proteína C reactiva (PCR)
- Recuento de leucocitos del líquido sinovial

Variable “B”

- Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

d) Análisis estadístico

Para determinar la correlación de los factores modificables asociados a la enfermedad por depósito de cristales de CPPD se empleó el estadístico de la



prueba Ji cuadrado de asociación, con un nivel de confianza de 95% y nivel de significancia de 0.05.

3.4.3. Determinación de los factores no modificables asociados al desarrollo de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

a) Técnica:

Análisis documental de historias clínicas.

b) Procedimiento:

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas del archivo interno de la Clínica Reumacenter contenidas en el software FoxClinic y fueron sistematizadas en una ficha de recolección de datos (Anexo 1) y posteriormente organizadas en cuadros en una hoja de cálculo de Office Microsoft Excel. Se utilizó material de escritorio como una computadora, papel bond y lapiceros

c) Variables analizadas:

Variable “A”

Factores No Modificables:

- Sexo
- Edad
- Factor reumatoideo
- Anti-péptido cíclico citrulinado
- Tiempo de enfermedad.



Variable “B”

- Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado.

d) Análisis estadístico

Para determinar la correlación de los factores no modificables asociados a la enfermedad por depósito de cristales de CPPD se empleó el estadístico de la prueba Ji cuadrado de asociación, con un nivel de confianza de 95% y nivel de significancia de 0.05.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO

Tabla 4. Prevalencia de enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con Artritis reumatoide de la Clínica Reumacenter Juliaca. enero-abril 2020

	Pacientes con AR y depósito de cristales de CPPD (N)	Pacientes con AR y sin depósito de cristales de CPPD(N)	TOTAL
Enero	10	33	43
Febrero	5	30	35
Marzo	9	44	53
Total	24	107	131
Prevalencia	18,32%	81,68%	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la Tabla 4 se observa que, entre los meses de enero a abril del año 2020, de 131 pacientes con artritis reumatoide, 24 presentan cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en muestras de líquido sinovial por lo que fueron diagnosticadas con la enfermedad por depósito de cristales de CPPD, representando un 18,32% de los pacientes; mientras que 107 no presentan cristales de CPPD con un 81,68%.

Los resultados obtenidos muestran una prevalencia de CPPD en los pacientes con artritis reumatoide mayor a lo esperado (18,32%), 24 de 131 muestras de líquido sinovial presentaron cristales de CPPD. Estos datos son similares a los obtenidos por Gerster et al., (2006) quién halló una prevalencia del 25,8% al igual que Theiler et al., (2012) y Galozzi et al., (2015) que encontraron una prevalencia de depósito de CPPD del 17,7% y



19,35% en articulaciones de muñeca y dedos con artritis reumatoide. Por otro lado, Paalanem (2020) y Oliviero et al., (2013) encontraron prevalencias bajas, 7% y 8,28% respectivamente; Ryu et al., (2014) describe una prevalencia de 17,7% en rodillas cadavéricas con osteoartrosis. Las prevalencias reportadas aumentan a mayor edad y a mayor tiempo con la enfermedad.

Oliviero (2012) atribuye la alta prevalencia de cristales de CPPD en pacientes con Artritis reumatoide a una larga duración de la enfermedad y la acumulación del daño articular en el tiempo. Parte de sus hallazgos son la desaparición de los cristales de CPPD y los valores bajos de pirofosfato inorgánico encontrados, por lo que concluyen en una asociación negativa entre los cristales de CPPD y la artritis reumatoide. Sin embargo, el estudio realizado por Sabchyshyn et al., (2018) respalda la hipótesis de que la Artritis reumatoide es en sí misma un factor de riesgo para el depósito de cristales de CPPD porque se presenta años antes.

La variación de la prevalencia informada en este depende de muchos factores, la edad de los participantes, el tiempo de enfermedad, la zona geográfica y características étnicas, el diseño del estudio, la sensibilidad y especificidad de la técnica que aplicaron para la identificación de cristales, si usaron una técnica o la combinación de varias como la radiografía, la ecografía o la microscopia de luz polarizada compensada. Otro factor que influye es la parte anatómica evaluada. La sensibilidad para la detección de cristales puede verse afectada por una mala interpretación del observador (Sabchyshyn et al., 2018; Viriyavejkul et al., 2007).

Una prevalencia del 18,32% representa un número importante de pacientes que fueron diagnosticados con la enfermedad por depósito de cristales de CPPD y que recibieron tratamiento oportunamente para eliminar los cristales de su sistema y así



detener el daño articular. Estos pacientes continúan con el tratamiento para artritis reumatoide en busca de alcanzar su remisión y poder alcanzar un mejor estilo de vida. Por el contrario, una prevalencia de 18,32% representa un grupo de personas sin diagnóstico ni tratamiento y con un peor pronóstico de la enfermedad en el caso de no contar con una solicitud del estudio de líquido sinovial y/o un laboratorio con personal capacitado para su realización.

Para una determinación exacta de la prevalencia se debe realizar una encuesta general usando técnicas combinadas, de esta forma se podría incluir casos asintomáticos. Sin embargo, el método que nos puede dar una prevalencia más precisa es la evaluación cadavérica con técnicas combinadas en un tamaño muestral grande. También es importante considerar la obtención de muestras de líquido sinovial siempre que estén disponibles para realizar la búsqueda de cristales de CPPD en las visitas de seguimiento a pesar de que dieran negativas en las primeras etapas de evaluación. El seguimiento a largo plazo puede revelar el diagnóstico genuino (Paalanen et al., 2020).

Realizando un análisis de las hipótesis planteadas y habiéndose demostrado que el valor de la prevalencia es 18,32%, en la presente investigación se rechaza la hipótesis nula, esto quiere decir que se demostró suficiente evidencia para afirmar que la prevalencia del depósito de cristales de CPPD en pacientes con artritis reumatoide en la clínica Reumacenter de Juliaca de enero a abril del 2020 es mayor a 10%. No se puede determinar si la prevalencia obtenida es baja, media o alta debido a que no existe algún estudio referencial que establezca una escala de prevalencia para este caso, pero los resultados fueron mayores a lo esperado.

4.2. FACTORES MODIFICABLES ASOCIADOS AL DEPÓSITO DE CRISTALES DE CPPD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

INDICE DE MASA CORPORAL

Tabla 5. Índice de masa corporal (IMC) como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC-CPPD					
		NO		SI		Total	
		n	%	N	%	N	%
IMC	Normal	24	24,49%	12	12,24%	36	36,73%
	Sobrepeso	40	40,82%	5	5,10%	45	45,92%
	Obesidad	10	10,20%	7	7,14%	17	17,34%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,00%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 8,438		df = 2		Sig. = 0,015	

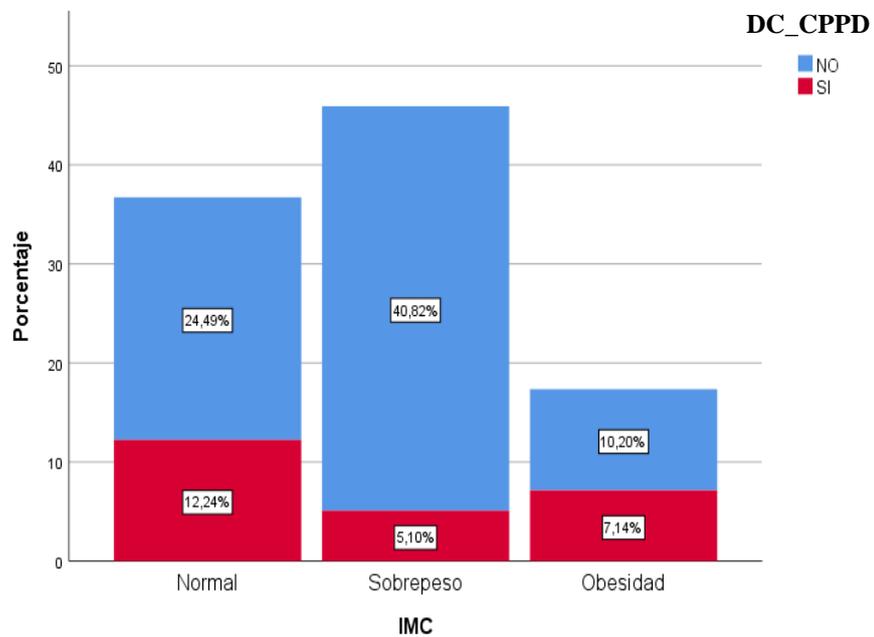


Figura 5. Enfermedad por depósito de cristales de CPPD según Índice de masa corporal en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

De la tabla y figura 5 se tiene que, el 12,24% de los pacientes con depósito de cristales de CPPD tiene un IMC normal, 5,10% tiene sobrepeso y 7,14% obesidad. De los resultados de la prueba Chi-cuadrado se tiene que el Índice de masa corporal si está asociado ($p > 0,05$) al depósito de cristales de CPPD siendo una prueba significativa.

De todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD, el 29,2% tuvieron un IMC normal, el 20,8% sobrepeso y 29,2% obesidad.

Dentro de los factores modificables, el índice de masa corporal mostró una asociación positiva con el depósito de cristales de CPPD. Los estudios consultados no concuerdan con los resultados obtenidos o no estudiaron esta variable. Sin embargo, Álvarez-Nemegyei et al., (2020) demostró relación positiva entre el número de articulaciones inflamadas y un mayor Índice de masa corporal en pacientes con artritis reumatoide.

En definitiva, existe una estrecha relación entre el sobrepeso y la obesidad con una mayor actividad inflamatoria articular, esto sugiere que para un mejor abordaje clínico de los pacientes con AR se podría evaluar y optimizar la composición corporal.

INDICE DE DISCAPACIDAD

Tabla 6. Índice de discapacidad HAQ como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC_CPPD					
		NO		SI		Total	
		n	%	N	%	N	%
HAQ-DI	Leve	56	57,14%	2	2,04%	58	59,18%
	Moderada	17	17,35%	15	15,31%	32	32,66%
	Severa	1	1,02%	7	7,14%	8	8,16%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,00%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 39,734		df = 2		Sig. = 0,000	

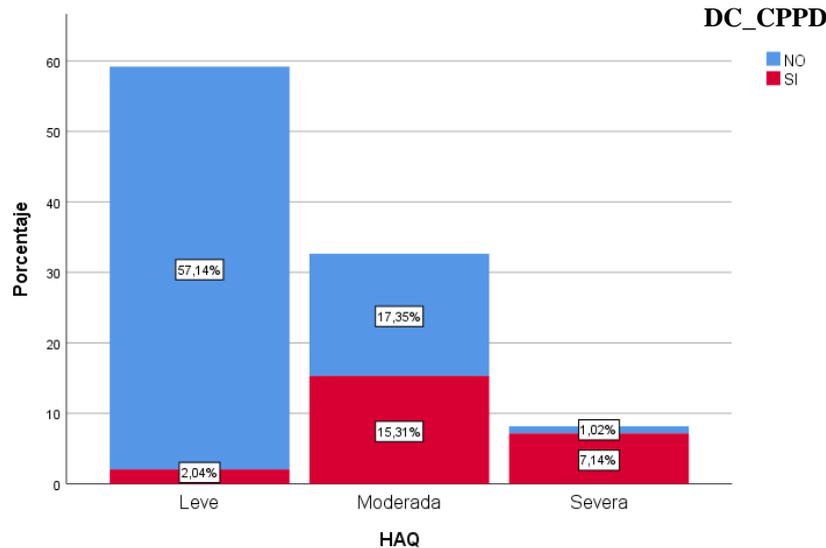


Figura 6. Presencia de Enfermedad por depósito de cristales de CPPD según Índice de discapacidad (HAQ) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

De la Tabla y Figura 6 se tiene que, el 2,04% de los pacientes con depósito de cristales de CPPD tuvieron un HAQ leve, 15,31% moderada y 7,14% severa. De los resultados de la prueba Chi-cuadrado se tiene que HAQ-DI si está asociado a la presencia de cristales CPPD, siendo esta prueba altamente significativa ($p < 0,01$).

De todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD el 62,5% tienen un HAQ-DI moderado, el 29,2% es severa y el 8,3% tienen leve.

Uno de los principales hallazgos de este estudio es la correlación altamente significativa entre el índice de discapacidad determinada con el HAQ y la presencia de cristales de CPPD ($p < 0,01$). Sin embargo, (Paalanen et al., (2020) y Viriyavejkul et al., (2007) no encontraron relación alguna al evaluar este indicador, pero informaron que ambos grupos de estudio se vieron igual de afectados en el desarrollo de sus actividades diarias. Es importante tener en cuenta que Viriyavejkul reclutó tailandeses en su etapa final de Osteoartritis.

La presencia de cristales de CPPD complica el cuadro inflamatorio producido por la AR, en consecuencia, le impide al paciente desarrollarse en su día a día con actividades básicas como cocinar, destapar una botella, cargar peso, subir las gradas, asearse, entre otras. Estos resultados realzan la importancia de este trabajo en cuanto pone en evidencia la repercusión de la enfermedad por depósito de cristales de CPPD. Ya de antemano su presencia es un factor predictivo de destrucción inminente, así que requiere tratamiento inmediato.

USO DE MEDICAMENTOS

Tabla 7. Uso de medicamentos como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC_CPPD					
		NO		SI		Total	
		n	%	n	%	N	%
Uso de medicame nto	NO	7	7,14%	1	1,02%	8	8,16%
	SI	67	68,37%	23	23,47%	90	91,84%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,00%
Prueba Chi- cuadrado		Chi-cuad. = 0,677		df = 1		Sig. = 0,411	

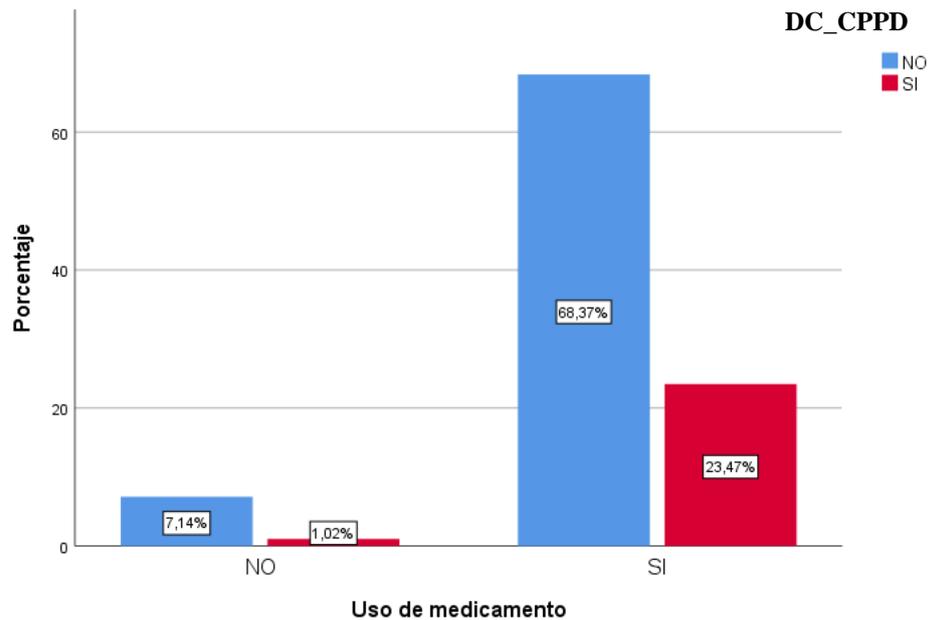


Figura 7. Uso de medicamentos en pacientes con Enfermedad por depósito de cristales de CPPD (DC-CPPD) y con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

De la tabla y figura 7 se tienen que, el 1,02% de los participantes con depósito de cristales de CPPD no usaron medicamentos y el 23,47% si usaron medicamentos en el momento de realizar el estudio. De los resultados de la prueba Chi-cuadrado se tiene que el uso de medicamento no está asociado a la presencia de cristales CPPD, siendo esta prueba no significativa ($p=0,411$).

De todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD el 95,8% si usan medicamento y solamente el 4,2% no usan medicamento.

Los resultados obtenidos muestran que el uso de medicamentos no está relacionado con el depósito de cristales de CPPD, esto puede ser porque no se especificó el tipo de medicamento, si fue uno o más fármacos, ni el tiempo de tratamiento, factores que definitivamente afectan estos resultados. Sin embargo, Paalanen et al., (2020) realizó un estudio retrospectivo, en el que reportan una prevalencia de enfermedad por depósito de cristales de CPPD del 3,9%, en pacientes inicialmente diagnosticados con AR

seronegativa. y en mayores de 60 años un 7%. Esos pacientes fueron tratados inicialmente con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) exponiéndolos a daños potenciales innecesarios. Cabe enfatizar la importancia del diagnóstico correcto sobre todo si estamos frente a un grupo de artritis seronegativa.

El uso de glucocorticoides predispone al desarrollo de aterosclerosis, al favorecer el desarrollo de factores de riesgo tradicionales como son la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la hiperglucemia y el aumento del índice de masa corporal, en consecuencia complica el cuadro clínica y favorece el daño articular (Batún Garrido et al., 2015) Sin embargo, algunos estudios confirman que el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y corticosteroides que se administran para la artritis reumatoide podrían funcionar muy bien en ataques agudos y crónicos de pseudogota, he incluso prevenir la aparición de los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado o tener un efecto positivo en el control de los mismos (Marianayagam et al., 2014).

METALOPROTEINASA DE MATRIZ TIPO 3

Tabla 8. Metaloproteinasa de matriz 3 (MMP-3) como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC_CPPD					
		NO		SI		Total	
		n	%	N	%	N	%
MMP-3	Normal	2	2,04%	0	0,0%	2	2,04%
	Alterado	72	73,47%	24	24,49%	96	97,96%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,0%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 0,662		df = 1		Sig. = 0,416	

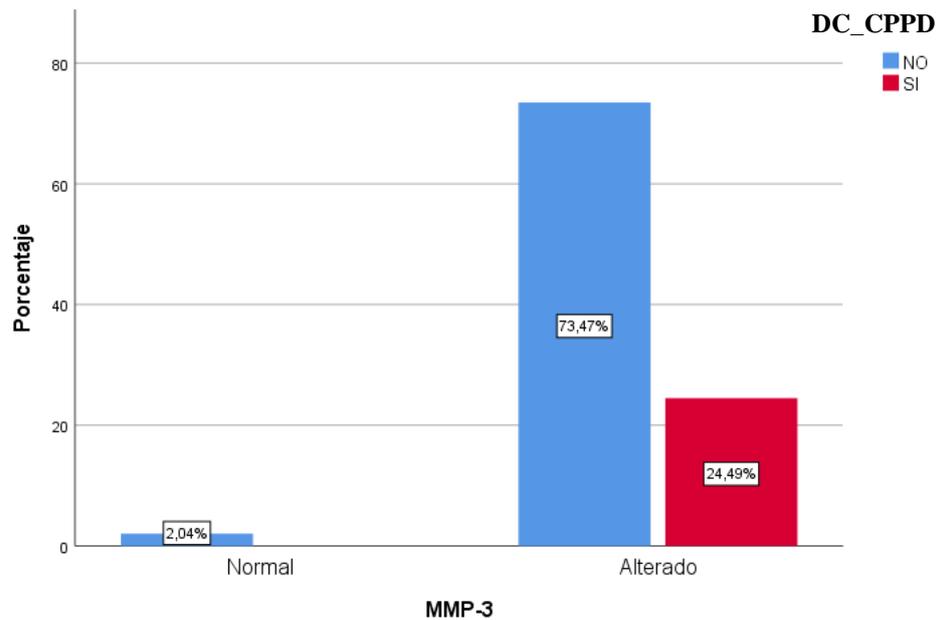


Figura 8. Niveles de Metaloproteinasa de matriz 3 (MMP-3) en pacientes con depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) y artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

De la tabla y figura 8 se tienen que, 24,49% de los participantes con depósito de cristales de CPPD tienen el MMP3 alterado y no hubo paciente con artritis reumatoide y depósito de cristales de CPPD con valores normales. De la prueba Chi-cuadrado se tiene que la MMP-3 no está asociada a la presencia de cristales CPPD, siendo esta prueba no significativa ($p=0,416$).

De todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD el 100% tienen el MMP-3 alterado.

La MMP-3 es una enzima estimulada por la proteína S100A8 que unida al condrocito regula también la expresión de otras enzimas como la MMP-1, MMP9 Y MMP13 al mismo tiempo que regula a la baja los marcadores anabólicos agregano y el colágeno tipo II, lo que favorece la degradación del cartílago (McCarthy & Dunne, 2018).

El científico Zhang, en una investigación sometió a estrés a un grupo de ratas en la mordida cruzada anterior unilateral y las expuso a cristales de CPPD sintéticos, con el

objetivo de investigar si el estrés mecánico induce depósitos minerales que contribuyen a la degradación de la matriz al inicio de la osteoartritis en el cartílago de la articulación temporomandibular (ATM). Concluyendo en que el estrés mecánico induce la deposición de minerales en el cartílago osteoartrítico, lo que puede estimular la degradación de la matriz al promover la expresión de enzimas que degradan el cartílago para facilitar la progresión de la OA. También precisa que los cristales de CPPD aumentaron los niveles de expresión de la MMP-3 (M. Zhang et al., 2016) .

La determinación de la metaloproteinasa de matriz-3 (MMP-3) en pacientes con Artritis reumatoide nos permite conocer la progresión del daño antes de que éste se exprese. Sin embargo, según los resultados obtenidos, los mecanismos patológicos de ambas enfermedades podrían ser muy distintas. Se requiere de estudios longitudinales más específicos para entender su relación.

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR

Tabla 9. Velocidad de sedimentación globular (VSG) como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC_CPPD					
		NO		SI		Total	
		n	%	n	%	n	%
VSG	Normal	67	68,37%	23	23,47%	90	91,84%
	Alterado	7	7,14%	1	1,02%	8	8,16%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,00%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 0,677		df = 1		Sig. = 0,411	

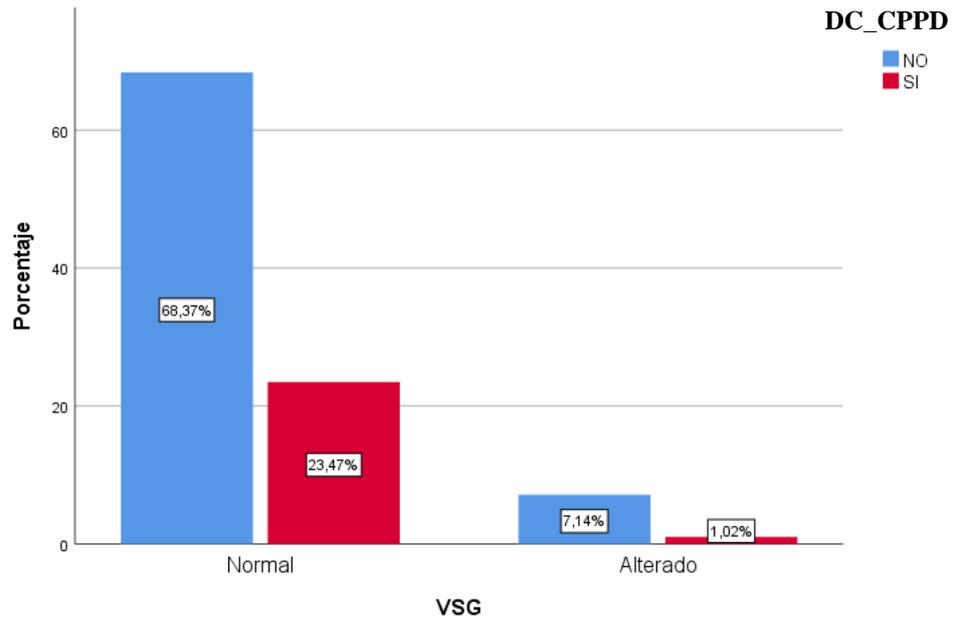


Figura 9. Niveles de Velocidad de sedimentación globular (VSG) en pacientes con depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) y con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

De la tabla y figura 9 se tienen que, el 23,47% de los participantes con depósito de cristales de CPPD tienen un VSG normal y el 1,02% tiene un VSG alterado. De la prueba Chi-cuadrado se tiene que el VSG no está asociado al depósito de cristales CPPD, siendo esta prueba no significativa ($p=0,411$). De estos resultados se infiere que todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD el 95,8% tienen el VSG normal y el 4,2% tienen el VSG alterado. La discusión se realizó junto con la proteína C reactiva, sólo para éste caso.

PROTEINA C REACTIVA

Tabla 10. Proteína C reactiva (PCR) como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		CR_CPPD					
		NO		SI		Total	
		n	%	n	%	N	%
PCR	Normal	41	41,84%	12	12,24%	53	54,08%
	Alterado	33	33,67%	12	12,24%	45	45,91%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,00%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 0,213		df = 1		Sig. = 0,644	

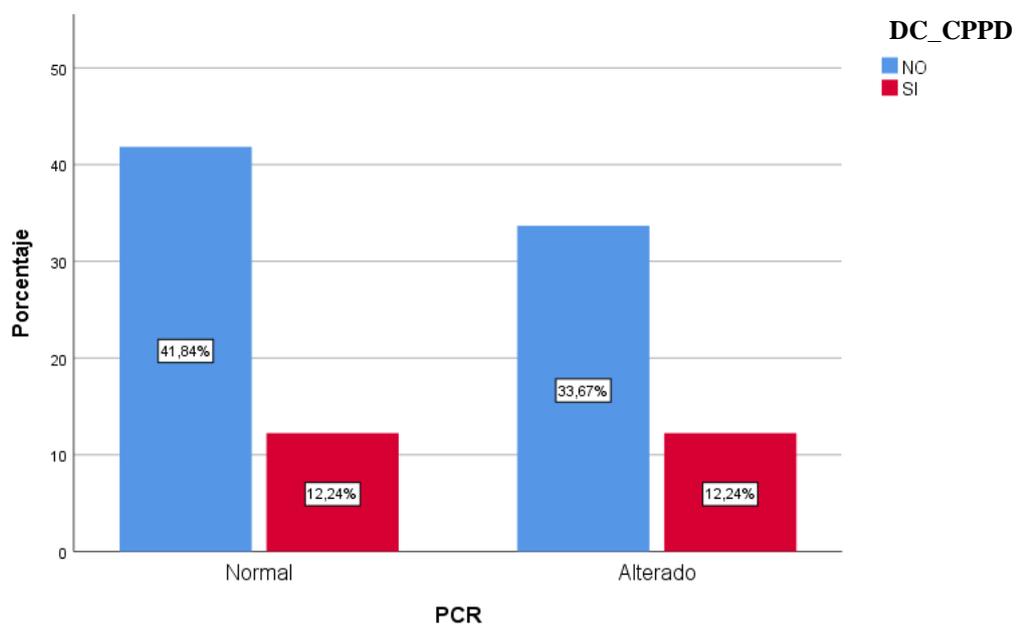


Figura 10. Niveles de Proteína C reactiva (PCR) en pacientes con depósito de cristales de CPPD (DC-CPPD) y con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.



De la tabla y figura 10 se tienen que, el 12,24% de los participantes con depósito de cristales de CPPD tienen un PCR normal y el 12,24% tiene un PCR alterado. De la prueba Chi-cuadrado se tiene que la PCR no está asociada al depósito de cristales CPPD, siendo esta prueba no significativa ($p=0,644$).

De todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD el 50% tienen la PCR normal y también el 50% tienen la PCR alterada.

Es importante la determinación de la VSG y PCR en pacientes con AR, y por lo general siempre son alteradas, sin embargo, no son pruebas específicas de la AR. Desde la perspectiva analítica, la VSG podría ser elevada en un cuadro inflamatorio agudo o en un ataque de pseudogota agudo (Garrote Corral et al., 2017).

La mayoría de los pacientes de este estudio no acudieron a consulta inmediatamente después de la inflamación y dolor articular, otro motivo es que tomaron analgésico y antiinflamatorios antes de ir a la clínica, eso explicaría el por qué los valores de VSG y PCR fueron bajos y no correlacionaron con depósito de cristales de CPPD.

Los resultados muestran que un 50% de los PCR son alterados, es decir, superan los valores referenciales, significaría que los pacientes posiblemente acudieron a consulta con una inflamación aguda, a pesar de ello, no correlaciona con enfermedad por depósito de cristales de CPPD. Posiblemente ambas enfermedades tienen procesos patognomónicos distintos.

RECuento DE LEUCOCITOS

Tabla 11. Recuento de leucocitos (Rto. de leu) en líquido sinovial como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado o (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC_CPPD					
		NO		SI		Total	
		N	%	n	%	N	%
Rto. de leu	Inflamatorio	74	75,50%	24	24,50%	98	100.00%
	No inflamatorio	0	0	0	0%	0	0%
	Total	74	0	24	24,50%	98	100.00%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 0,213		df = 1		Sig. = 0,644	

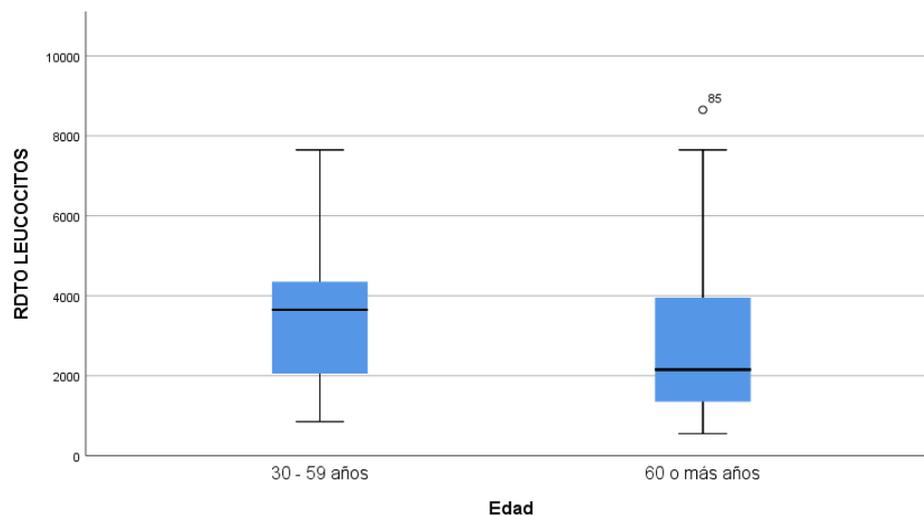


Figura 11. Recuento de leucocitos (Rto. de leu) en líquido sinovial en pacientes con depósito de cristales de CPPD (DC-CPPD) y con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.



De la tabla y figura 11 se tienen que, el 24,5% de los participantes con depósito de cristales de CPPD tienen un recuento leucocitario inflamatorio, El recuento leucocitario es más inflamatorio en los participantes de 30 a 59 años respecto a los de 60 años a más que son menos inflamatorios. De la prueba Chi-cuadrado se tiene que el recuento de leucocitos no está asociado a la presencia de cristales CPPD, siendo esta prueba no significativa ($p=0,644$).

De todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD el 100% de los recuentos celulares son inflamatorios.

Los cristales de CPPD normalmente se encuentran en el líquido sinovial de las articulaciones e interactúan con las células del espacio articular. Los resultados muestran que el 100% los líquidos sinoviales corresponden a líquidos inflamatorios porque reportan recuentos leucocitarios mayores a 2000cel/uL Estos resultados no coinciden con los reportados por Oliviero et al., (2013) que encontraron que los recuentos leucocitarios eran menores que en los líquidos sin cristales.

La correlación negativa entre el recuento de leucocitos y la Enfermedad por depósito de cristales de CPPD puede deberse a la falta de diferenciación celular, ya que esta reflejaría mejor la severidad de la inflamación. Por otro lado, los leucocitos contienen fosfatasas intracelulares que degradan los cristales de CPPD en el proceso de fagocitosis; un recuento elevado de leucocitos afectaría la identificación de los cristales por lo que es importante considerar en el informe la identificación de cristales de CPPD intracelular.

Se realiza un análisis de hipótesis planteada para este objetivo y la estadística muestra una asociación entre el factor modificable Índice de masa corporal con una $p=0,015$, y el índice de discapacidad con una $p<0.01$ con la enfermedad por depósito de cristales de CPPD; en consecuencia, se rechaza la hipótesis nula, esto quiere decir que se demostró suficiente evidencia para afirmar que existen factores modificables asociados

al depósito de cristales de CPPD en pacientes con Artritis reumatoide de la clínica Reumacenter de Juliaca de enero a abril del 2020.

4.3. FACTORES NO MODIFICABLES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

EDAD

Tabla 12. La Edad como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC_CPPD					
		NO		SI		Total	
		N	%	N	%	n	%
EDAD	30 a 59 años	40	40,82%	5	5,10%	45	45,92%
	60 o más años	34	34,69%	19	19,39%	53	54,08%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,00%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 8,054		df = 1		Sig. = 0,005	

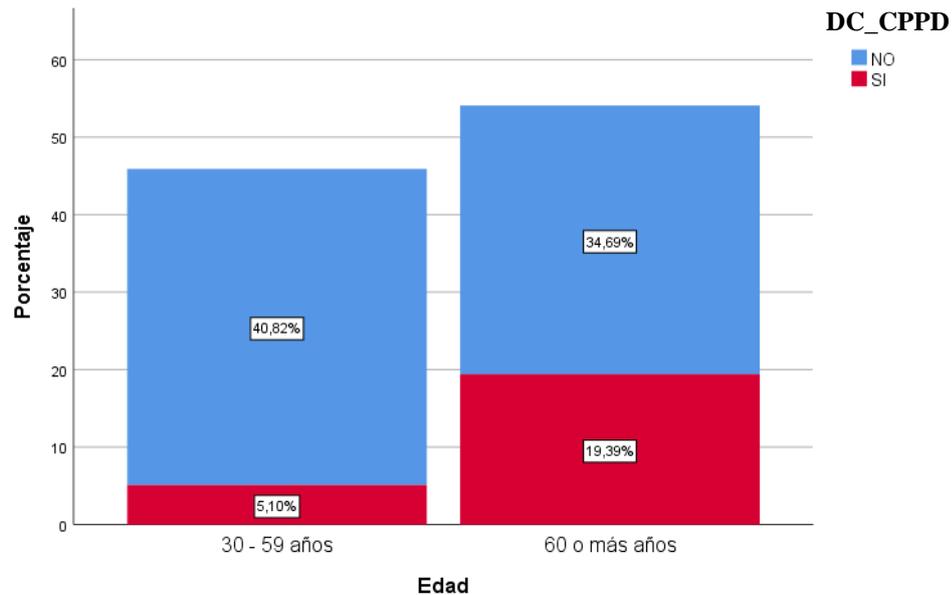


Figura 12. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide según edad atendidos en la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

La tabla y figura 12, se tiene que, el 5,1% de los participantes con depósito de cristales de CPPD tienen de 30 a 59 años y el 19,39% tiene de 60 años a más. Así mismo, a través de la prueba de Chi-cuadrado se tiene que la edad si está asociado al depósito de cristales CPPD, siendo la prueba altamente significativa ($p < 0,01$). De estos resultados se infiere que todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD el 79,2% pertenecen al grupo etario de 60 a más años, en tanto el 20,8% de los pacientes están comprendidos en edades de 30 a 59 años.

Es muy conocido el papel de la edad en el desarrollo de la enfermedad por depósito de cristales de CPPD y de la Artritis reumatoide, los efectos patogénicos de los cristales de CPPD aumentarán con el transcurrir del tiempo, más aún si no son diagnosticados y tratados a tiempo (McCarthy & Dunne, 2018).

La prevalencia del depósito de cristales de CPPD aumenta con la edad. En un estudio comunitario en Nottinghamshire, Reino Unido, la prevalencia de condrocalcinosis de rodilla aumentó del 3,7% (a la edad 55 a 59 años) al 17,5% (a la edad de 80 a 84 años). De manera similar, en el estudio de Framingham, la prevalencia de condrocalcinosis se duplicó con cada 10 años cumplidos a partir de los 60 años, es decir, en una población de 63 a 93 años es 33%, en una población menor de 70 años es 27% y en una población mayor de 80 años es 44%. (Abhishek & Doherty, 2014). Estos resultados explican que la enfermedad de CPPD es más frecuente en una artritis reumatoide de larga duración.(Paalanen et al., 2020) reporta un incremento de la prevalencia con la edad de 3,9% a 7% en mayores de 60 años.

La edad es una de los factores de riesgo mejor establecidos, correlaciona positivamente con la enfermedad por depósito de cristales debido a la acumulación de daño por el tiempo de enfermedad. En consecuencia, a mayor edad, mayor probabilidad de desarrollar cristales de CPPD y a la vez un cuadro más severo generando de discapacidad y finalmente reemplazo de rodilla.

SEXO

Tabla 13. El sexo como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC_CPPD					
		NO		SI		Total	
		N	%	N	%	n	%
SEXO	Masculino	11	11,22%	7	7,14%	18	18,36%
	Femenino	63	64,29%	17	17,35%	80	81,64%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,00%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 2,472		df = 1		Sig. = 0,116	

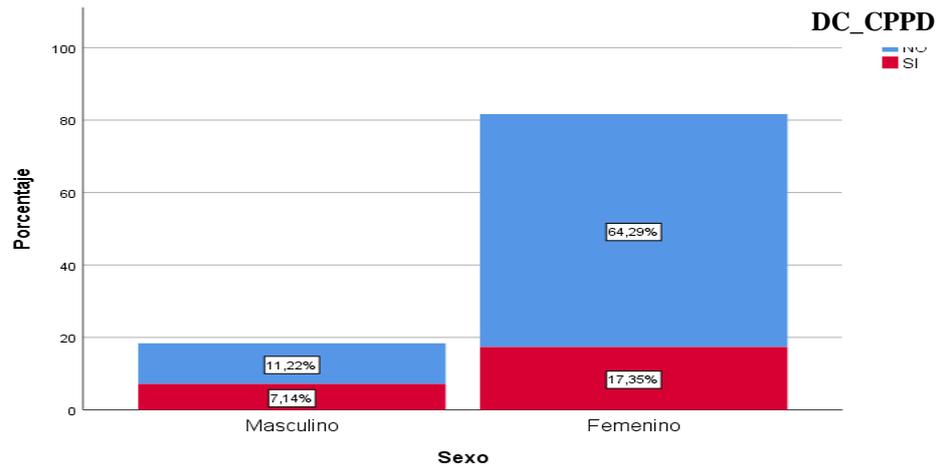


Figura 13. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide según sexo atendidos en la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

En la tabla y figura 13, se muestra que el 7,14% de los participantes con depósito de cristales de CPPD son del sexo masculino y el 17,35 son del sexo femenino. Así mismo, a través de la prueba de Chi-cuadrado se tiene que el sexo no está asociado al depósito de cristales CPPD, siendo la prueba no significativa ($p=0,116$).

De todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD, el 70,8% son de sexo femenino y el 29,2% de los pacientes son de sexo masculino.

En cuanto al sexo, la presencia de cristales de CPPD es más frecuente en mujeres (70,8%) que en hombre (29,2%), Sabchyshyn et al., (2018) encuentran que 2 de cada 3 muestras CPPD positivas es de mujeres, Galozzi et al., (2015) muestran 85 mujeres y 23 varones, por el contrario Ryu et al., (2014) encuentran una dominancia de los hombres sobre las mujeres con 21% y 6,3% en rodillas cadavéricas en su estudio de prevalencia de enfermedad por depósito de CPPD.

Es posible que esta distribución de los resultados se deba al típico comportamiento de la Artritis reumatoide que tiende a desarrollar más en mujeres que varones en una proporción de 3 a 1.

FACTOR REUMATOIDE

Tabla 14. Factor Reumatoide como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC_CPPD					
		NO		SI		Total	
		N	%	N	%	n	%
FR	Normal	15	15,31%	3	3,06%	18	18,37%
	Alterado	59	60,20%	21	21,43%	80	81,63%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,00%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 0,730		df = 1		Sig. = 0,393	

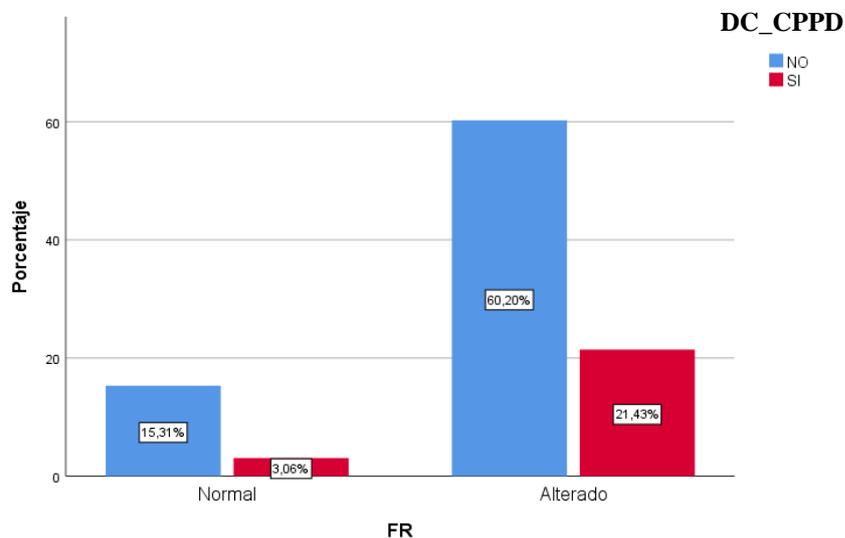


Figura 14. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide según niveles de Factor reumatoide atendidos en la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

De la tabla y figura 14 se tienen que, el 3,06% de los participantes con depósito de cristales de CPPD tienen un FR normal y el 21,43% tienen un FR alterado. De la prueba Chi-cuadrado se tiene que el FR no está asociado a la presencia de cristales CPPD, siendo esta prueba no significativa.

De todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD el 12,5% tienen el FR normal y el 87,5% tienen el FR alterado.

El 3,1% de los pacientes con enfermedad por depósito de cristales de CPPD y artritis reumatoide son FR seronegativos, este resultado coincide con lo reportado por Paalanen et al., (2020) que encontraron una prevalencia del 3,9% y esta incrementa a 7% en mayores de 60 años. Este fenómeno sugiere que ambas enfermedades pueden confundirse en el momento del diagnóstico por lo que se debe realizar el estudio de líquido sinovial como prueba rutinaria y dar seguimiento a largo plazo hasta conseguir el diagnóstico correcto.

ANTI PEPTIDO CÍCLICO CITRULINADO

Tabla 15. Anti-péptido cíclico citrulinado (A-CCP) como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC_CPPD					
		NO		SI		Total	
		N	%	N	%	N	%
A-CCP	Normal	5	5,10%	1	1,02%	6	6,12%
	Alterado	69	70,41%	23	23,47%	92	93,88%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,00%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 0,212		df = 1		Sig. = 0,646	

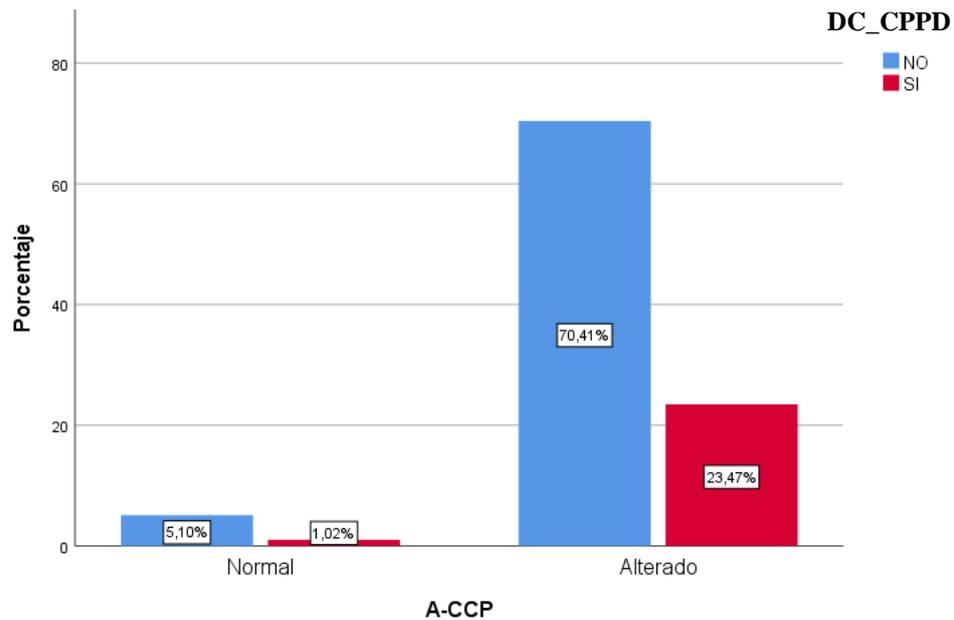


Figura 15. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide según niveles de A-CCP atendidos en la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

De la Tabla y Figura 15 se tienen que, el 1,02% de los participantes con depósito de cristales de CPPD tienen un A-CCP normal y el 23,47% es alterado. De la prueba Chi-cuadrado se tiene que el A-CCP no está asociado al depósito de cristales de CPPD, siendo esta prueba no significativa ($p=0,646$).

De todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD el 4,2% tienen el a-CCP normal y el 95,8% tienen el A-CCP alterado.

Este estudio coincide con Gerster et al., (2006), Paalanen et al., (2020), Oliviero et al., (2013), Theiler et al., (2012), Sabchyshyn et al., (2018), Ryu et al., (2014), Galozzi et al., (2015), Viriyavejkul et al., (2007) y todas las fuentes consultadas en que los biomarcadores FR y a-CCP correlacionan negativamente, estos resultados sugieren que no tengan influencia en el desarrollo de CPPD.

TIEMPO DE ENFERMEDAD

Tabla 16. Tiempo de enfermedad como factor asociado al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.

		DC_CPPD					
		NO		SI		Total	
		N	%	n	%	n	%
Tiempo de Enfermedad	1 a 5 años	43	43,88%	1	1,02%	44	44,90%
	6 a 10 años	27	27,55%	2	2,04%	29	29,59%
	Más de 10 años	4	4,08%	21	21,43%	25	25,51%
	Total	74	75,50%	24	24,50%	98	100,00%
Prueba Chi-cuadrado		Chi-cuad. = 64,476		df = 2		Sig. = 0,000	

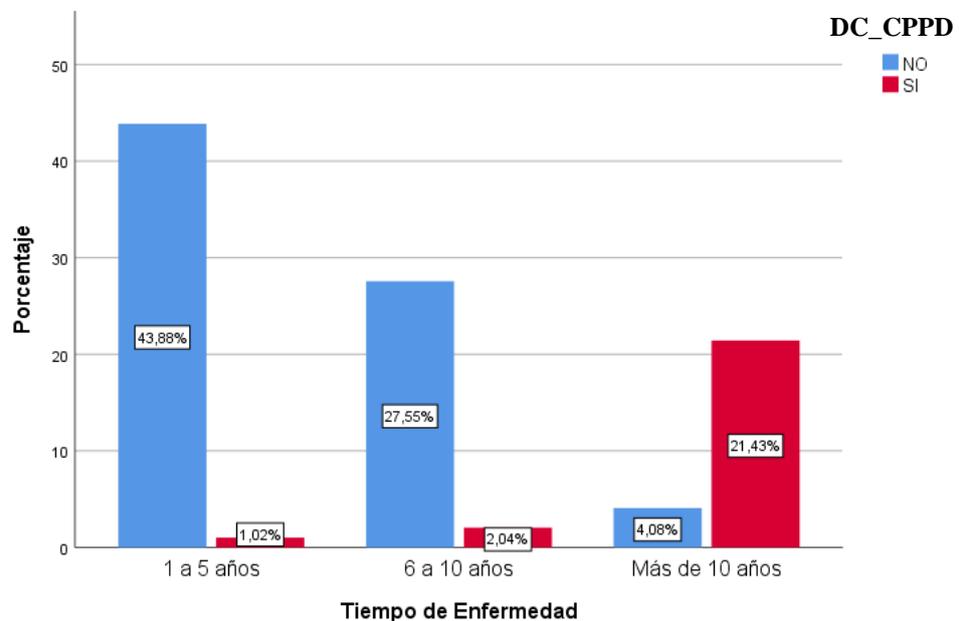


Figura 16. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (DC-CPPD) en pacientes con artritis reumatoide según tiempo de enfermedad atendidos en la clínica Reumacenter, Juliaca 2020.



De la tabla y figura 16 se tienen que, el 1,02% de los participantes con depósito de cristales de CPPD estuvieron de 1 a 5 años con la enfermedad, 2,04% de 6 a 10 años y 21,43% más de 10 años. De los resultados de la prueba Chi-cuadrado se tiene que el tiempo de enfermedad si está asociado al depósito de cristales de CPPD, siendo esta prueba altamente significativa ($p < 0,01$).

De todos los pacientes con artritis reumatoide y a la vez con depósito de cristales de CPPD el 4,2% estuvieron de 1 a 5 años con la enfermedad, el 8,3% de 6 a 10 años y el 87,5% tienen más de 10 años.

Sabchyshyn et al., (2018) ,presentan un tiempo de enfermedad de 13.4 años, así explica que la Enfermedad por depósito de cristales de CPPD es una complicación de la AR; Viriyavejkul et al., (2007) reportan una edad de inicio de 41-50 a 71-80 años y una alta prevalencia de CPPD en su estudio con pacientes con OA sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla. Oliviero et al., (2013) correlacionan positivamente el CPPD con el tiempo de enfermedad, Galozzi et al., (2015), Gerster et al., (2006) y Theiler et al., (2012) reportan una media de 12,5, 12 y 8 años respectivamente, además Theiler et al., (2012) menciona que el tiempo con artritis reumatoide es mayor (12 años), esta diferencia en la duración de la enfermedad demuestra que la Artritis reumatoide precede al depósito de cristales de CPPD y a la vez explica que los cristales de CPPD podrían ser marcadores de acumulación de daño en las articulaciones a lo largo del tiempo; concluyendo que su presencia es un marcador de daño severo sugerente de posterior cirugía articular.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por estudios anteriores, por lo tanto, el tiempo de enfermedad es otro indicador que al igual que la edad son altamente significativos en la correlación con los cristales de CPPD. Es evidente su asociación puesto que, a mayor tiempo de enfermedad, mayor edad, mayor el daño articular, sobre



todo si éste no se trata a tiempo. Además, se sabe que el trauma localizado (acumulado con el tiempo) predispone a condrocalcinosis, lo que sugiere que la presencia de cristales de CPPD y un mayor tiempo de enfermedad son factores predictivos de destrucción inminente articular y necesidad de cirugía.

Se realiza el análisis de la hipótesis planteada para este objetivo y la estadística muestra una asociación entre la edad y tiempo de enfermedad con la enfermedad por depósito de cristales de CPPD; en consecuencia, se rechaza la hipótesis nula, esto quiere decir que se demostró suficiente evidencia para afirmar que existen factores no modificables asociados al depósito de cristales de CPPD en pacientes con Artritis reumatoide de la clínica Reumacenter de Juliaca de enero a abril del 2020.

Consolidando el análisis, en este estudio se confirma que los factores asociados al depósito de cristales de CPPD son el índice de masa corporal, el índice de discapacidad, la edad y el tiempo de enfermedad en pacientes con artritis reumatoide de la clínica Reumacenter de Juliaca en enero a abril del 2020.

Dentro de los factores modificables el IMC es significativo ($p < 0,05$) al depósito de cristales de CPPD; el factor índice de discapacidad HAQ y es altamente significativo ($p < 0,01$) al depósito de cristales de CPPD. Y en cuanto a los factores no modificables, los factores edad y tiempo de enfermedad son altamente significativos ($p < 0,01$) y por tanto son los únicos que está asociados al depósito de cristales de CPPD.

Los factores asociados IMC y HAQ son altamente significativos en la prueba estadísticas de asociación con la Enfermedad por cristales de CPPD, en la práctica clínica diaria estos son factores sobre los cuales se pueden intervenir, el IMC con recomendaciones en el tipo de alimentación y tratamiento para la pérdida de peso y el



HAQ con rehabilitación física y tratamiento analgésico. Ambos factores repercuten en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con Artritis reumatoide.

La edad y el tiempo de enfermedad son factores asociados no modificables ya que no se puede influir sobre ellos en pacientes con la enfermedad establecida durante años, sin embargo, si son de utilidad en la prevención del daño y degeneración articular causada por la enfermedad; este resultado resalta la necesidad de un diagnóstico inmediato y un tratamiento correcto.



V. CONCLUSIONES

- Se determinó que 18,32% fue la prevalencia de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide en la clínica Reumacenter en el periodo de Enero a Abril del año 2020l. No existe referencias de una escala con la que se pueda categorizar como una prevalencia baja, media o elevada, sin embargo, la prevalencia obtenida fue mayor a lo que se esperaba. Este estudio exploratorio establece la importancia de realizar el estudio de líquido sinovial e identificar los cristales de CPPD
- Se identificó que los factores modificables: Índice de masa corporal y el Índice de discapacidad HAQ, se asociaron a la Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide. Los factores modificables que no se asociaron fueron: el uso de medicamentos, la Metaloproteína de matriz 3, la Velocidad de sedimentación globular, la Proteína C reactiva y el recuento de leucocitos en líquido sinovial.
- Se identificó que los factores no modificables: Edad y el tiempo de enfermedad se asociaron a la Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide. Los factores modificables que no se asociaron fueron: el Sexo, el Factor reumatoide y al Anti-péptido cíclico citrulinado.



VI. RECOMENDACIONES

- Al personal de atención primaria derivar al paciente lo más pronto posible al Reumatólogo cuando se encuentren frente a la sospecha de una artropatía para que este realice la obtención de la muestra de líquido sinovial por artrocentesis y solicite el estudio de líquido sinovial incluyendo estudio de cristales con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno.
- A los laboratorios del sector público o privado implementar la prueba de líquido sinovial y equiparse con un microscopio de luz polarizada compensada; a los estudiantes y Biólogos clínicos complementar sus competencias capacitándose en la identificación de microcristales como el pirofosfato cálcico dihidratado.
- A la población, acudir a un médico especialista frente a la presencia del primer síntoma de inflamación y dolor articular, la prevención es la clave para un mejor pronóstico de la enfermedad que repercute en menor discapacidad, menor costo social, y finalmente tener una mejor calidad de vida.
- Para una determinación más precisa de la prevalencia realizar una encuesta general usando técnicas combinadas, es decir estudio de líquido sinovial, radiografía y ultrasonidos, de esta forma se podría incluir casos asintomáticos. Para los casos sintomáticos el método que nos puede dar una prevalencia más exacta es la evaluación cadavérica con técnicas combinadas en un tamaño muestral grande.
- Profundizar la investigación en una población mayor para encontrar asociaciones que incluyan factores sociodemográficos, psicológicos y ambientales.



- Difundir los resultados de esta investigación para que, tanto la comunidad médica y la población puedan tomar mejores decisiones al momento de abordarla.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abhishek, A. (2016). Calcium pyrophosphate deposition disease: A review of epidemiologic findings. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(2), 133–139. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000246>
- Abhishek, A., & Doherty, M. (2014). Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. In *Rheumatic Disease Clinics of North America* (Vol. 40, Issue 2). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.002>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(9), 1580–1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 320(13), 1360–1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- Álvarez-Nemegyei, J., Pacheco-Pantoja, E., González-Salazar, M., López-Villanueva, R. F., May-Kim, S., Martínez-Vargas, L., & Quintal-Gutiérrez, D. (2020). Asociación entre sobrepeso/ obesidad y estado clínico en artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, 16(6), 462–467. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.11.005>



- Andrés, M., & Vela, P. (2010). Tratamiento de la enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico. *Seminarios de La Fundación Espanola de Reumatología*, 11(4), 159–161. <https://doi.org/10.1016/j.semreu.2010.04.003>
- Batún Garrido, J. A. de J., Hernández Núñez, É., & Olán, F. (2015). Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en una población de pacientes con artritis reumatoide. *Revista Cubana de Reumatología*, XVIII (3), 200–207. www.revreumatologia.sld.cu
- Canoso, J. J. (2016). Enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico: 60 pacientes mexicanos. *Trabajo de Investigación*, 61(3), 188–194. www.medigraphic.org.mx
- Casilda-López, J., Ortiz-Rubio, A., Torres-Sánchez, I., López-Torres, I., Gallo Vallejo, M. Angel, & Valenza, M. C. (2018). El índice de masa corporal como fenotipo en el perfil clínico y funcional en mujeres con osteoartritis de rodilla. *Revista Médica de Chile*, 1(0), 987–993.
- Copoví Moya, M. (2018). *Estudio de concordancia y equivalencia entre los cuestionarios Barthel, Lawton, HAQ y BASFI en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis*. UNIVERSITAT JAUME I.
- Cuervo, F. M., Santos, A. M., Saldarriaga, E. L., Angarita, I., Rueda, J. C., Peláez-Ballestas, I., Giraldo, R., Ballesteros, J. G., Forero, E., Ramírez, J., Toro, C. E., & Londoño, J. D. (2018). CAPACIDAD FUNCIONAL MEDIDA POR HAQ EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN COLOMBIA. *Epidemiologia*, 70–71.
- De Cock, D., & Hyrich, K. (2019). Malignancy and rheumatoid arthritis: Epidemiology, risk factors and management. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 32(6), 869–886. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.03.011>



- Del Pilar Navarro, M. (2019). Velocidad de sedimentación globular: métodos y utilidad clínica. *Comunidad y Salud*, 17(2), 79–88.
- Durcan, L., Bolster, F., Kavanagh, E. C., & McCarthy, G. M. (2014). The structural consequences of calcium crystal deposition. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 40(2), 311–328. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.007>
- El-Gabalawy, H. S. (2017). Synovial Fluid Analyses, Synovial Biopsy, and Synovial Pathology. In *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* (pp. 784-801.e4). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-31696-5.00053-x>
- Filippou, G., Adinolfi, A., Iagnocco, A., Filippucci, E., Cimmino, M. A., Bertoldi, I., di Sabatino, V., Picerno, V., Delle Sedie, A., Sconfienza, L. M., Frediani, B., & Scirè, C. A. (2016). Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(6), 973–981. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.136>
- Fuentes, P. R., WebaR, J., Matus, C., veRgaRa, Cr., heRReRa, M., baRthel, elizabeth M., & vega, J. (2015). Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio como ejemplo de forma de manifestación de la enfermedad en el adulto mayor. *Revista Medica de Chile*, 143, 536–539.
- Gallo Vallejo, F. J., & Ruiz, V. G. (2014). Diagnóstico. Examen del líquido sinovial. *Atencion Primaria*, 46(SUPPL 1), 29–31. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(14\)70041-1](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(14)70041-1)
- Galozzi, P., Oliviero, F., Frallonardo, P., Favero, M., Hoxha, A., Scanu, A., Lorenzin, M., Ortolan, A., Punzi, L., & Ramonda, R. (2015). The prevalence of monosodium urate and calcium pyrophosphate crystals in synovial fluid from wrist and finger joints.



- Rheumatology International*, 36(3), 443–446. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3376-0>
- Gamboa, R., Medina, M., Acevedo, E., Pastor, C., Cucho, J., Gutiérrez, C., Ugarte, M., Sánchez, C., Perich, R., Alfaro, J., Sánchez, A., la Madrid, K., & Zevallos, F. (2009). Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal: resultados del primer estudio COPCORD en el Perú. *Revista Peruana de Reumatología*, 15(1), 1–7.
- García de Yébenes, M. J., & Loza, E. (2018). Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio sanitario. *Reumatología Clínica - Suplementos*, 14(2), 3–6. www.reumatologiaclinica.org
- Garrote Corral, S., Zegarra Mondragón, S., Guillen Astete, C., & Bachiller Corral, F. J. (2017). Artritis microcristalinas. *Medicine (Spain)*, 12(27), 1574–1585. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.02.003>
- Gerster, J. C., Varisco, P. A., Kern, J., Dudler, J., & So, A. K. L. (2006). CPPD crystal deposition disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 25(4), 468–469. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0082-4>
- Gómez Lagos, R., Pellegrini Pinto, P., Retamales Castelletto, E., & Valenzuela Barros, C. (2016). *RECOMENDACIONES PARA EL ANÁLISIS DE LÍQUIDOS BIOLÓGICOS*.
- González Jiménez, E. (2013). Composición corporal: Estudio y utilidad clínica. In *Endocrinología y Nutrición* (Vol. 60, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.04.003>



- Hermansen, P., & Freemont, T. (2017). Synovial fluid analysis in the diagnosis of joint disease. *Diagnostic Histopathology*, 23(5), 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2017.04.002>
- Ji, J., Zhang, L., Zhang, Q., Yin, R., Fu, T., Li, L., & Gu, Z. (2017). Functional disability associated with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0659-z>
- Kleiber Balderrama, C., Rosenthal, A. K., Lans, D., Singh, J. A., & Bartels, C. M. (2017). Calcium Pyrophosphate Deposition Disease and Associated Medical Comorbidities: A National Cross-Sectional Study of US Veterans. *Arthritis Care and Research*, 69(9), 1400–1406. <https://doi.org/10.1002/acr.23160>
- Lerner, A., Neidhöfer, S., Reuter, S., & Matthias, T. (2018). MMP3 is a reliable marker for disease activity, radiological monitoring, disease outcome predictability, and therapeutic response in rheumatoid arthritis. In *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* (Vol. 32, Issue 4, pp. 550–562). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.01.006>
- Marianayagam, T., Koduri, G., & Ellis, S. (2014). Crystal arthropathies. *Medicine (United Kingdom)*, 42(4), 208–212. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.01.004>
- Martínez Sanchis, A., & Pascual, E. (2005). Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninfamed joints of patients with CPPD related arthropathy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(12), 1769–1772. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.035386>
- Martínez-Castillo, A., Núñez, C., & Cabiedes, J. (2010). Análisis de líquido sinovial. *Reumatología Clínica*, 6(6), 316–321. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.12.010>



- McCarthy, G. M., & Dunne, A. (2018). Calcium crystal deposition diseases — beyond gout. *Nature Reviews Rheumatology*, *14*(10), 592–602.
<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0078-5>
- Mora Rodriguez, C. E. (2019). *BIOMARCADORES EN ARTRITIS REUMATOIDEA: IMPORTANCIA Y VALOR DIAGNÓSTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA*. Universidad Técnica de Machala (Ecuador).
- Movasat Hajkhan, A., Turrión Nieves, A., Bohorquez Heras, C., & Pérez Gómez, A. (2017). Tratamiento de la artritis reumatoide. *Medicine (Spain)*, *12*(28), 1626–1638.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2017.02.011>
- Navarrete Hernández, S. A. (2019). *Competencia clínica de la metaloproteinasa de matriz-3 como marcador pronóstico de progresión radiológica en artritis reumatoide*. UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR.
- Oliviero, F., Scanu, A., Galozzi, P., Gava, A., Frallonardo, P., Ramonda, R., & Punzi, L. (2013). Prevalence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in synovial fluid of patients with previously diagnosed joint diseases. *Joint Bone Spine*, *80*(3), 287–290. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.08.006>
- Paalanen, K., Rannio, K., Rannio, T., Asikainen, P., Hannonen, P., & Sokka, T. (2020). Prevalence of calcium pyrophosphate deposition disease in a cohort of patients diagnosed with seronegative rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *38*, 99–106.
- Pascual, E., Sivera, F., & Andrés, M. (2011). Synovial fluid analysis for crystals. *Current Opinion in Rheumatology*, *23*(2), 161–169.
<https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328343e458>



- Patrick, M., Hamilton, E., Wilson, R., Austin, S., & Doherty, M. (1993). Association of radiographic changes of osteoarthritis, symptoms, and synovial fluid particles in 300 knees. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *52*, 97–103.
- Reventa Martínez, M., Morán-Álvarez, P., Arroyo-Palomo, J., & Valero Expósito Vázquez Díaz, M. M. (2021). Artritis reumatoide. In *Medicine* (Vol. 13, Issue 30).
- Rosales-Alexander, J. L., Aznar, J. B., & Magro-Checa, C. (2014). Calcium pyrophosphate crystal deposition disease: Diagnosis and treatment. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, *6*, 39–47.
<https://doi.org/10.2147/OARRR.S39039>
- Ryu, K., Iriuchishima, T., Oshida, M., Kato, Y., Saito, A., Imada, M., Aizawa, S., Tokuhashi, Y., & Ryu, J. (2014). The prevalence of and factors related to calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee joint. *Osteoarthritis Research Society International*, *22*(7), 975–979.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.04.022>
- Sabchyshyn, V., Konon, I., Ryan, L. M., & Rosenthal, A. K. (2018). Concurrence of rheumatoid arthritis and calcium pyrophosphate deposition disease: A case collection and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *48*(1), 9–11. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.11.009>
- Scherer, H. U., Häupl, T., & Burmester, G. R. (2020). The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, *110*. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400>
- Schlee, S., Bollheimer, L. C., Bertsch, T., Sieber, C. C., & Härle, P. (2018a). Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 1: Epidemiology and pathophysiology. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, *51*(4), 453–460.
<https://doi.org/10.1007/s00391-017-1197-3>



- Schlee, S., Bollheimer, L. C., Bertsch, T., Sieber, C. C., & Härle, P. (2018b). Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 2: clinical features, diagnosis and differential diagnostics. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, *51*(5), 579–584. <https://doi.org/10.1007/s00391-017-1198-2>
- Tello-Winniczuk, N., Vega-Morales, D., García-Hernandez, P. A., Esquivel-Valerio, J. A., Garza-Elizondo, M. A., & Arana-Guajardo, A. C. (2016). Desempeño del índice de masa corporal para el diagnóstico de obesidad por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatologia Clinica*, *13*(1), 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.02.003>
- Tello-Winniczuk, N., Vega-Morales, D., García-Hernandez, P. A., Esquivel-Valerio, J. A., Garza-Elizondo, M. A., & Arana-Guajardo, A. C. (2017). Desempeño del índice de masa corporal para el diagnóstico de obesidad por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatologia Clinica*, *13*(1), 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.02.003>
- Terkeltaub, R. (2017). Calcium Crystal Disease: Calcium Pyrophosphate Dihydrate and Basic Calcium Phosphate. In *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* (pp. 1645-1665.e4). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-31696-5.00096-6>
- Terkeltaub, Robert. (2012). *Gout and other crystal arthropathies* (P. Hetherington, Ed.; 1st ed., Vol. 1). Elsevier.
- Theiler, G., Quehenberger, F., Rainer, F., Neubauer, M., Stettin, M., & Robier, C. (2012). The detection of calcium pyrophosphate crystals in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using the cytopspin technique: Prevalence and clinical correlation. *Rheumatology International*, *34*(1), 137–139. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2608-9>



- Torres Mamani, Z. M. (2018). *SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL ANTICUERPO ANTIPEPTIDO CÍCLICO CITRULINADO (ANTI-CCP) VS FACTOR REUMATOIDE PARA EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN LA CLÍNICA REUMACENTER, JULIACA –2018*. UNA-PUNO.
- Turrión Nieves, A., Martín Holguera, R., Pérez Gómez, A., & Álvarez de Mon-Soto, M. (2017). Artritis reumatoide. *Medicine (Spain)*, *12*(28), 1615–1625. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.02.010>
- Valderrama Alarco, Y. S. (2020). *Uso de anticonceptivo oral como factor protector de artritis reumatoide en mujeres adultas*. UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.
- Van der Woude, D., & van der Helm-van Mil, A. H. M. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, *32*(2), 174–187. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005>
- Vega-Hinojosa, O., Cardiel, M. H., & Ochoa-Miranda, P. (2017). Prevalence of musculoskeletal manifestations and related disabilities in a Peruvian urban population living at high altitude. COPCORD Study. Stage I. *Reumatología Clínica*, *14*(5), 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.01.011>
- Viriyavejkul, P., Wilairatana, V., Tanavalee, A., & Jaovisidha, K. (2007). Comparison of characteristics of patients with and without calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease who underwent total knee replacement surgery for osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, *15*(2), 232–235. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.08.012>



- Zhang, M., Wang, H., Zhang, J., Zhang, H., Yang, H., Wan, X., Jing, L., Lu, L., Liu, X., Yu, S., Chang, W., & Wang, M. (2016). Unilateral anterior crossbite induces aberrant mineral deposition in degenerative temporomandibular cartilage in rats. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(5), 921–931. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.12.009>
- Zhang, W., Doherty, M., Bardin, T., Barskova, V., Guerne, P. A., Jansen, T. L., Leeb, B. F., Perez-Ruiz, F., Pimentao, J., Punzi, L., Richette, P., Sivera, F., Uhlig, T., Watt, I., & Pascual, E. (2011). European league against rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(4), 563–570. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139105>



ANEXOS

ANEXO A

RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS RESPECTO A LOS FACTORES MODIFICABLES Y NO MODIFICABLES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE CPPD EN PACIENTES CON AR

Tabla 17. Resumen de significancia de los factores asociados al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Clínica Reumacenter, Juliaca Enero - Abril 2020

Factor	Variable	Chi calculado	p-valor	Significancia
Modificable	IMC	8.438	0.015	*
	HAQ - DI	39.734	0.000	**
	Uso de medicamento	0.677	0.411	n.s.
	MMP-3	0.662	0.416	n.s.
	VSG	0.677	0.411	n.s.
	PCR	0.212	0.644	n.s.
	Rcto. de leucocitos	0.213	0.644	n.s.
No modificable	Edad	8.054	0.005	**
	Sexo	2.472	0.116	n.s.
	FR	0.213	0.393	n.s.
	A-CCP	0.730	0.646	n.s.
	Tiempo de enfermedad	64.476	0.000	**

Fuente: Propia. (*) Significativo, (**) Altamente significativo, (n.s.) No significativo.



ANEXO B

FICHA EPIDEMIOLOGICA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS PARA DETERMINAR LA PREVALENCIA Y LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE CPPD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE LA CLÍNICA REUMACENTER JULIACA (ENERO – ABRIL) 2020

FICHA N° _____ HISTORIA CLÍNICA N° _____

1.- DATOS GENERALES

APELLIDOS Y NOMBRES: _____

EDAD: Años SEXO: FECHA:

2.- DATOS RELATIVOS A LA ARTRITIS REUMATOIDE Y DISCAPACIDAD

IMC: _____

HAQ: _____

Tiempo de enfermedad: _____

Uso de Medicamentos _____

3.- RESULTADOS DE EXÁMENES SEROLÓGICOS

FR _____ VSG _____

a-CPPD _____ PCR _____

MMP-3 _____

4.-DATOS DEL ESTUDIO DE LÍQUIDO SINOVIAL

Presencia de cristales de CPPD: SI NO

Recuento de leucocitos: _____ leu/mm³

ANEXO C

GALERIA DE EVIDENCIAS



Figura 1. Obtención de la muestra de líquido sinovial por el médico en el servicio de Reumatología de la clínica Reumacenter Juliaca Enero – Abril 2020



Figura 2. Preparación de muestra para montaje en el Servicio de Laboratorio de la clínica Reumacenter Juliaca Enero – Abril 2020



Figura 3. Observación e identificación de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en el Servicio de Laboratorio de la clínica Reumacenter Juliaca Enero – Abril 2020

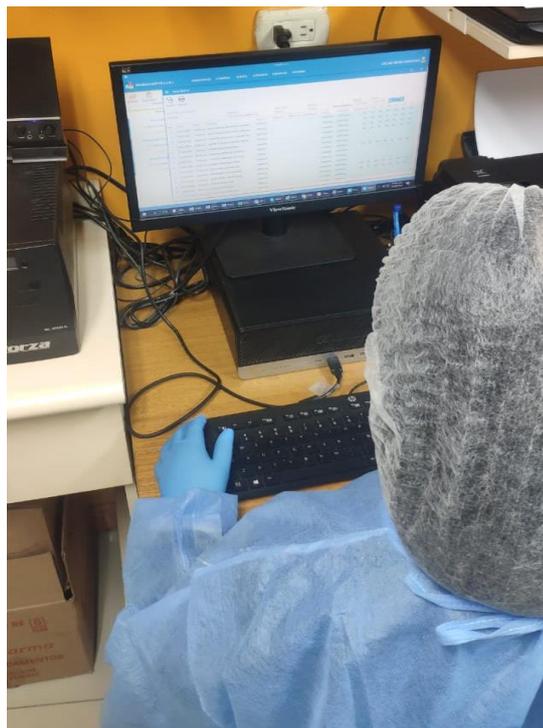


Figura 4. Proceso de evaluación de Historias Clínicas del archivo digital de la clínica Reumacenter en el Servicio de Laboratorio de Juliaca Enero – Abril 2020.



ANEXO D

Versión: 1.0
Fecha: 29.12.2019

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL DEPÓSITO DE CRISTALES DE CPPD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMAROIDE”

Lo invitamos a participar en el siguiente trabajo de investigación

Factores de riesgo asociados al desarrollo de cristales de CPPD en pacientes con artritis reumatoide atendidos en la clínica Reumacenter Juliaca enero – abril 2020.

Para ello sólo usted y/o su apoderado decidirá participar. Sírvase tomarse su tiempo para llegar a una decisión. Pregunte lo que no entienda, y por favor comprenda que este es un estudio que solo vela por la información para comprender los problemas reumáticos en la población.

El estudio se hará a 96 personas con artritis reumatoide que tengan la rodilla inflamada. El objetivo de este estudio es asociar algunos de sus datos con la presencia de pequeños cristales del líquido sinovial. Esta investigación nos permitirá entender este fenómeno para que el médico tome mejores decisiones respecto a su tratamiento y pueda llevar una mejor calidad de vida.

La información requerida son datos obtenidos durante su atención en la clínica. Al firmar este acuerdo usted nos autoriza el uso de sus datos para realizar la investigación. Sus datos en conjunto para este estudio serán manejados con respeto y en estricta confidencialidad exclusivamente. por los autores de la investigación Este estudio tiene fines de diagnóstico y no tratamiento.

Cualquier información y consulta puede realizarla a mi persona, Bach. en Biología Yoseline Adriana Laura Calvo al 992694300 en cualquier comentario.

Juliaca.....de2020

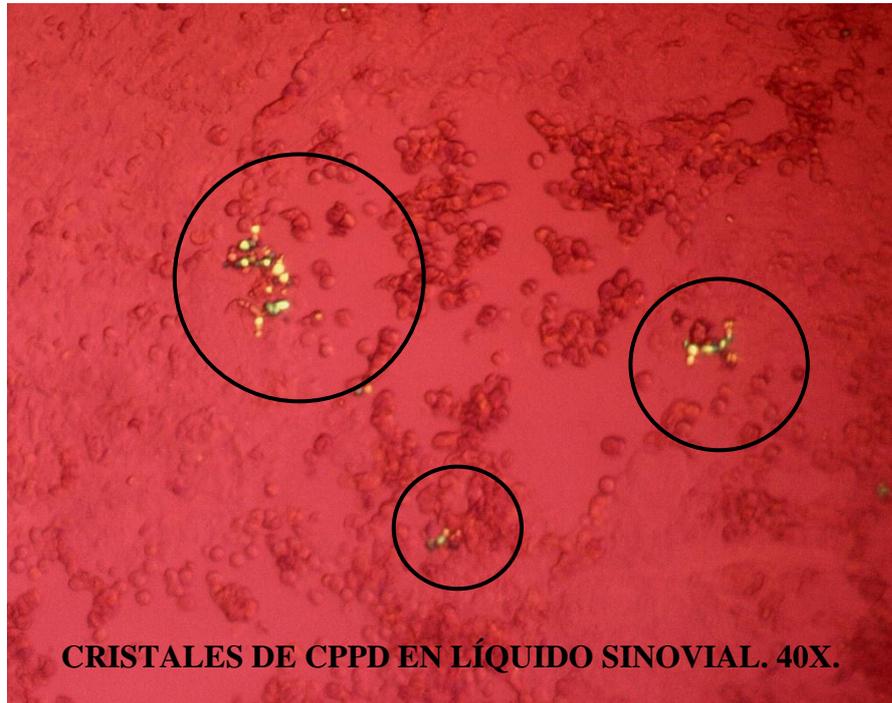
Yoseline A. Laura Calvo
Bach. Biología
Responsable

Participante
DNI:.....

Apoderado
DNI:.....



LÁMINA INFORMATIVA





ANEXO E



REUMACENTER INMUNOTEST

"Año del Bicentenario del Perú"

CONSTANCIA

Tatiana Rubín de Celis Atencio
Gerente de Reumacenter E.I.R.L

HACE CONSTAR

Que la Srta. Yoseline Adriana Laura Calvo bachiller de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno, ha realizado su trabajo de investigación: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CRISTALES EN LÍQUIDO SINOVIAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEO, JULIACA 2020, durante los meses Enero – Marzo del 2020.

Se expide al presenta a solicitud personal para fines administrativos que crea por conveniente.

Puno, 13 de Marzo de 2020

Atentamente,

REUMACENTER E.I.R.L.

Tatiana Rubín de Celis Atencio
GERENTE

Reumacenter e.i.r.l. Ofrece estudio y manejo de enfermedades reumáticas articulares y extra-articulares, degenerativas y auto-inmunes: estudios de laboratorio, radiografías, densitometría ósea completa, intervenciones menores diagnosticas y terapéuticas, farmacia especializada, Terapia física y rehabilitación. Atención de Lunes a sábado.

Nos encuentras en Jr. Ladislao Butron N° 175 frente a la casa del maestro, Citas en el 979-222201 / 051 331835 Juliaca - San Román