

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Laboratorio Clínico

**Frecuencia de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide
en pacientes con artritis reumatoide del Hospital de Especialidades José
Carrasco Arteaga en el año 2019**

Trabajo de titulación previo
a la obtención del título de Licenciado
Laboratorio Clínico.
Modalidad: proyecto de investigación.

Autoras:

María Fernanda Barba Montenegro

Daniela Sofía Jiménes Hernández

Director:

Gabriele Davide Bigoni Ordóñez

ORCID: 0000-003-2091-6107

Cuenca, Ecuador

2023-03-13

Resumen

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que afecta a las articulaciones, provocando daño progresivo y discapacidad motora si no se establece un diagnóstico y tratamiento temprano. De acuerdo a estudios realizados en Latinoamérica, la prevalencia de esta enfermedad oscila alrededor del 1%, siendo predominante en edad adulta. Inicialmente, el factor reumatoide fue considerado un marcador diagnóstico para esta enfermedad, sin embargo, en el año 2010 el Colegio Americano de Reumatología y Liga Europea Contra el Reumatismo incluyó la detección del antipéptido citrulinado cíclico como segundo parámetro diagnóstico. El objetivo general fue determinar la frecuencia de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el año 2019. La presente investigación fue de tipo descriptiva transversal. Los datos se recopilaron a través de un cuestionario, se interpretaron mediante tablas simples con valores porcentuales y frecuencias. La tabulación de datos estadísticos se realizó en los programas IBM SPSS y Microsoft Excel. Los resultados demostraron que, la frecuencia de los autoanticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (anti CCP) y factor reumatoide (FR) en 543 pacientes con artritis reumatoide, fue 69,24% y 88,77% respectivamente. El grupo con mayor número de casos estuvo comprendido entre los 50 y 59 años con 28%, constituyendo gran parte el sexo femenino (80,85%). La mayoría provinieron de la zona rural (51,01%). La frecuencia de FR fue mayor en comparación con anti CCP en pacientes con artritis reumatoide. El sexo predominante fue el femenino, siendo la edad adulta más frecuente.

Palabras clave: artritis reumatoide, factor reumatoide, antipéptido citrulinado cíclico

Abstract

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that affects joints, causing progressive damage and motor disability if early diagnosis and treatment are not established. According to studies carried out in Latin America, the prevalence of this disease fluctuates around 1% predominantly in adulthood. Originally, the rheumatoid factor was considered a diagnostic marker for this disease, however, in 2010, the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism included the detection of anti-cyclic citrullinated peptide as a second diagnostic test parameter. The general objective is, to determine the frequency of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis at José Carrasco Arteaga Hospital in 2019. This is a descriptive cross-sectional study. Data were collected through a questionnaire, and they were interpreted through simple and cross tabulation featuring percentages and frequencies. The tabulation of the statistical data was carried out using the INM SPSS and Microsoft Excel software. The results were, the frequency of anti CCP antibodies and RF in total sample of 543 patients with rheumatoid arthritis was 69.24% and 88.77%. respectively. The age group with the highest number of cases ranged from 50 to 59 years (28%), from which the female population represented 80.85%. The majority of patients came from the rural area, totaling 51.01%. The frequency of the RF antibody was higher compared to the anti CCP in patients with rheumatoid arthritis. These antibodies were detected in the female population predominantly and more frequently, in the adulthood.

Keywords: rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide

Resumen	2
Abstract.....	3
Índice de contenidos.....	4
Índice de figuras.....	6
Índice de tablas	7
CAPÍTULO I.....	12
1.1. INTRODUCCIÓN	12
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.3. JUSTIFICACIÓN	14
CAPÍTULO II.....	15
2. MARCO TEÓRICO	15
2.1. El sistema inmunológico.....	15
2.2. Enfermedades autoinmunes.....	16
2.3. Artritis reumatoide.....	17
2.4. Autoanticuerpos presentes en la AR	17
2.5. Diagnóstico	19
CAPÍTULO III.....	21
3. OBJETIVOS	21
3.1. OBJETIVO GENERAL:	21
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	21
CAPÍTULO IV	22
4. DISEÑO METODOLÓGICO	22
4.1. Tipo de estudio	22
4.2. Área de estudio.....	22
4.3. Universo y muestra	22
4.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	22
4.5. Variables de estudio	23
4.6. Operacionalización de las variables (ANEXO 1)	23
4.7. Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos	23
4.8. Procedimientos.....	23
4.9. Plan de tabulación y análisis	23
4.10. Aspectos éticos	24
4.11. Recursos humanos	24

UCUENCA

CAPÍTULO V	26
5. RESULTADOS	26
CAPÍTULO VI	31
DISCUSIÓN	31
CAPÍTULO VII	33
7.1. CONCLUSIONES	33
7.2. RECOMENDACIONES	34
Referencias	35
Anexos	39
Anexo A: Operacionalización de variables	39
Anexo B: Formulario de la recolección de datos	41
Anexo C: Oficio al director del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga	42
Anexo D: Carta de interés	43

Índice de figuras

Figura 1. Sistema Inmune. Respuesta innata y adquirida.

16

Índice de tablas

Tabla 1: Caracterización de los pacientes con artritis reumatoide que se realizaron la detección de anticuerpos anti CCP y FR en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019.	30
Tabla 2: Frecuencia de anti CCP en pacientes con AR del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019.	31
Tabla 3: Frecuencia de anti CCP en pacientes con AR en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según edad.	31
Tabla 4: Frecuencia del anticuerpo anti CCP en pacientes con AR, en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según sexo.	32
Tabla 5: Frecuencia del anticuerpo anti CCP en pacientes con AR en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según procedencia.	33
Tabla 6: Frecuencia de anticuerpo FR en pacientes con AR del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.	33
Tabla 7: Frecuencia de FR en pacientes con AR, en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según edad.	34
Tabla 8: Frecuencia de anticuerpo FR en pacientes con AR, en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según sexo.	34
Tabla 9: Frecuencia de FR en pacientes con AR, en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según procedencia.	35

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer en primera instancia a Dios, por brindarme salud, vida y fortaleza para seguir adelante en cada paso que doy. Expreso mi especial agradecimiento también a mis padres Giovanni y Juanita, por su amor y apoyo incondicional que ha sido un pilar fundamental durante toda mi carrera universitaria. Gracias por confiar en mí, ustedes son el motivo por el cual estoy ahora y donde estaré.

Mis más sinceros agradecimientos a mi tutor de tesis Dr. Gabriele Bigoni por su apoyo, paciencia y tiempo que ha dedicado para llevar a cabo este proyecto. Gracias también por su cariño, conocimientos y valores que nos ha enseñado durante nuestro proceso, creo que más de uno le llevamos en el corazón.

A mi compañera de Tesis Daniela Jiménes por su esfuerzo y dedicación durante la realización de este proyecto.

María Fernanda Barba.

DEDICATORIA

Dedico este proyecto a mi padre, por ser mi guía y el ejemplo vivo de que a pesar de las adversidades de la vida siempre al final cada esfuerzo tiene su recompensa, y por enseñarme que los conocimientos de una carrera profesional no son suficientes si no están acompañados de responsabilidad, comedimiento y amabilidad. A mi madre, por ser mi amiga y compañera, por estar conmigo y para mí sin importar la distancia, por enseñarme con su amor a nunca rendirme y recordarme cada día de lo que soy capaz. A ambos muchas gracias por mover cielo y tierra por mi bienestar y mi felicidad, y sobre todo por ayudarme a cumplir mis sueños y metas a lo largo de mi vida. A mi novio Joel, por ser mi equipo, mi ejemplo de responsabilidad, por ser un hombre fuerte, inteligente y de principios que con su amor y apoyo ha hecho de mí una mejor persona, gracias por nunca dejarme caer. Todo esto es gracias a ustedes y por ustedes, espero que sea uno de los tantos triunfos que pueda dedicarles.

María Fernanda Barba.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, mi mamá, mi papá, mi hermana, mi tía Lucía y mi Nena. Ellos con su fortaleza, confianza y amor me brindaron su apoyo incondicional para poder lograr culminar mi vida universitaria. Sin ellos este sueño no habría sido posible y sin su ejemplo de fortaleza y perseverancia no sería la persona que soy ahora.

A mi compañera de tesis, María Fernanda, por su participación y apoyo para llevar a cabo este proyecto de investigación.

A todos los licenciados que conocí en los centros de prácticas que han sido fundamentales en este proceso de aprendizaje y de los cuáles he aprendido lo valiosa que es nuestra carrera.

De manera especial a nuestro tutor de tesis, el Dr. Gabriele Bigoni por su paciencia y sabiduría que ha sido compartida con nosotros sus estudiantes, muchas gracias por todo.

Daniela Jiménez.

DEDICATORIA

Este proyecto de investigación está dedicado a mis padres, Blanca y Raúl, por su apoyo incondicional a lo largo de estos años, por ser un apoyo tanto económico como emocional, todo lo que he conseguido es gracias a ellos.

A mi hermana Camila por estar siempre conmigo en los momentos más difíciles y permanecer conmigo en los altos y bajos a lo largo de estos años.

De manera especial a mi tía, Lucía, por haber sido una de las personas más importantes en mi vida, por ser mi motivación para superarme cada día más, y ser una de las primeras en confiar en mí. Gracias infinitas.

Daniela Jiménez.

1.1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, al menos un 5% de la población mundial se encuentra afectada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos hacia órganos específicos o sistémicos, constituyendo un grupo muy extenso de patologías. Si bien la causa de los procesos autoinmunitarios aún es desconocida, existe relación de factores genéticos y ambientales que contribuyen a su aparición (1,2).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de carácter crónico que se manifiesta con un cuadro clínico de inflamación asociado a dolor y daño articular causando degeneración de la zona afectada. Se considera una enfermedad de amplia distribución, debido a que afecta mundialmente a todos los grupos etarios con mayor frecuencia en la cuarta y sexta década de vida (3).

Un estudio realizado en el Hospital Universitario de los Andes en Venezuela en el año 2018, obtuvo resultados en el cual la predominancia de artritis reumatoide en el sexo femenino fue mayor en comparación al sexo masculino con un 61,3% y 5,3%, respectivamente (4).

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la valoración de las manifestaciones clínicas y el análisis serológico de anticuerpos en el laboratorio. El RF, es un autoanticuerpo dirigido hacia la fracción constante (Fc) de IgG que por muchos años fue considerado como uno de los principales criterios serológicos, sin embargo, su aparición en otras enfermedades autoinmunes ha disminuido su especificidad como único marcador diagnóstico; es por ello, que a partir del año 2010 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), implementaron la detección del antipéptido citrulinado cíclico (anti CCP) como criterio diagnóstico serológico para la artritis reumatoide (5,6).

UCUENCA

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es la artropatía inflamatoria crónica más frecuente, que al no ser tratada tempranamente puede traer consecuencias que afectan la calidad de vida, siendo la incapacidad motora una de las secuelas más importantes. Su etiología es aún desconocida y su prevalencia oscila alrededor del 0,2 al 1,2% en la población mundial y mayor frecuencia en áreas rurales (7,8).

El proyecto EPISER realizado en la población española en el año 2016 por médicos reumatólogos, demostró que el 0,5% de la población padeció artritis reumatoide, es decir, entre 200.000 y 250.000 personas. Por otro lado, una investigación realizada en base a los datos del Sistema Integral de Información de la Protección Social del Ministerio de Salud de Colombia durante el período de 2012-2016, obtuvo una prevalencia de la enfermedad del 0,52% y un porcentaje del 80,7% en el sexo femenino con una relación 4:2 respecto al sexo masculino en pacientes con artritis reumatoide (9,10).

La determinación de los anticuerpos anti CCP y FR son cruciales al momento del diagnóstico y permiten clasificar a la artritis reumatoide como seropositiva o seronegativa en presencia o ausencia de estos. La elevación de los anticuerpos puede ser diferente en situaciones de destrucción articular y progresión de la enfermedad. En un estudio realizado en Bogotá-Colombia, se analizaron 63 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en donde se determinaron anticuerpos anti CCP y FR; de acuerdo a los resultados obtenidos se pudo demostrar que los anticuerpos anti CCP estuvieron presentes en un 40%, mientras que el FR estuvo presente en un 53,3% de los pacientes, pudiendo evidenciar así que existe una brecha restante de seronegatividad de estos anticuerpos presentes en pacientes con artritis reumatoide (11).

Uno de los problemas de la determinación de FR en las etapas tempranas de la enfermedad es que su presencia es baja, presentando positividad solamente en un 30% a 60% de los casos. Por ello, en pacientes que cursan las primeras etapas de la enfermedad resulta más útil la determinación únicamente de anti CCP, sin embargo, su positividad no representa un diagnóstico definitivo de artritis reumatoide si el paciente no presenta signos y síntomas compatibles con la enfermedad (12,13).

Ante la problemática desarrollada, nos surge la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la frecuencia de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el año 2019?

UCUENCA

1.3. JUSTIFICACIÓN

Inicialmente, el FR fue considerado como uno de los principales parámetros a evaluar para el diagnóstico de artritis reumatoide hasta que en 1998 Schellekens realizó un estudio sobre los anti CCP, en el cual se evidenció que los autoanticuerpos se dirigían hacia ciertos fragmentos citrulinados encontrados en la molécula de filagrina, concluyendo así que la citrulinación es esencial para que las moléculas de filagrina fueran reconocidas por los autoanticuerpos que son específicos de la artritis reumatoide. Con ello, se comprobó la importancia de la determinación de los anti CCP y el FR conjuntamente para un diagnóstico oportuno de artritis reumatoide (14,15).

En el año 2018, se realizó un estudio en España donde se evaluaron las determinaciones de anti CCP y FR en 1272 pacientes con síntomas de artritis reumatoide; los resultados de laboratorio indicaron que el 41.3% de los pacientes presentaron resultados positivos para anti CCP, de ellos el 73.9% presentó FR positivo, demostrando así la importancia de evaluar en conjunto los anticuerpos anti CCP y FR para el diagnóstico de artritis reumatoide (16).

Esta investigación no consta dentro de las líneas de investigación del Modelo de Priorización de Investigaciones en Salud 2013-2017 realizado por el Ministerio de Salud Pública (MSP). Sin embargo, contribuirá al Departamento de Investigación de la Universidad de Cuenca ya que se encuentra dentro del área de Ciencias Médicas y de la Salud en las líneas de Medicina básica y clínica correspondiente a las sublíneas de Inmunología y Reumatología respectivamente. Además, tiene gran relevancia ya que proporcionará datos que serán útiles para determinar si nuestra población sigue la misma tendencia que otras poblaciones siendo estos marcadores útiles para el diagnóstico de esta enfermedad. Estos datos también podrían aportar el conocimiento a los estudiantes en formación de la Facultad de Ciencias Médicas y la importancia de estos marcadores en la determinación de la artritis reumatoide.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. El sistema inmunológico

El sistema inmunológico (SI) tiene como función principal proteger al organismo de posibles agresiones por parte de cuerpos extraños o microorganismos patógenos, los cuales pueden ser: virus, bacterias o parásitos. Está conformado por diferentes órganos, tejidos y células que actúan en conjunto para reconocer a agentes externos denominados también antígenos. Los componentes más importantes son: la piel y mucosas, los órganos linfoides como amígdalas, adenoides, bazo, timo y ganglios linfáticos presentes en el tejido pulmonar e intestinal (17).

Una de las funciones más importantes del sistema inmune es la capacidad de identificar entre los antígenos propios y ajenos. Los linfocitos maduros tienen la capacidad de reconocer y emitir una respuesta frente a antígenos extraños, pero no reconocen ni responden frente a antígenos propios. En el momento que falla esta tolerancia se originan las reacciones autoinmunes contra elementos del organismo, debido a que se origina un reconocimiento erróneo, y no se diferencia lo propio y lo ajeno del organismo, estas reacciones de autoinmunidad se denominan enfermedades autoinmunes (18).

Dentro del sistema inmune se pueden diferenciar dos tipos de respuesta frente a agentes extraños, la primera es la respuesta innata, está actúa mediante mecanismos propios de nuestro organismo que se activan durante las primeras horas, pero al ser poco específica, el organismo no puede distinguir las diferencias de los múltiples estímulos agresores a los que estamos expuestos. Los principales componentes de este tipo de respuesta son las barreras físicas y químicas, las células fagocíticas, el sistema de complemento y las citocinas (19).

En cambio, la respuesta adquirida es mucho más específica porque puede llegar a captar las diferencias entre los antígenos que pueden llegar a causar daño de los que no. Otra característica es la capacidad de memoria, lo que le permite ser mucho más eficaz e inmediata al presentarse una reexposición ante el mismo microorganismo agresor. Los principales componentes de este tipo de respuesta son los linfocitos B y linfocitos T (**Figura 1**) (20).

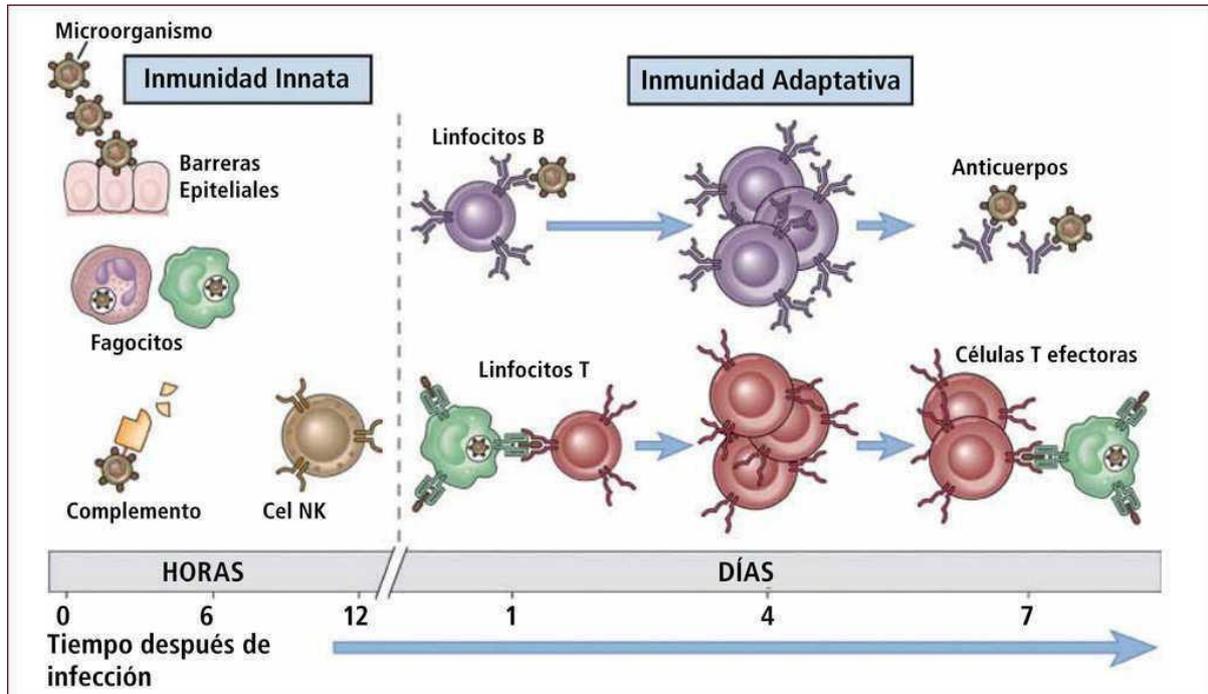


Figura 1. Sistema Inmune. Respuesta innata y adquirida. **Tomado de:** Toche P. 2012

2.2. Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes corresponden a un grupo muy complejo de patologías, sin etiología conocida pero asociada a diversos factores los cuales pueden ser genéticos, epigenéticos, inmunológicos y ambientales.

La inmunovigilancia es una característica importante del SI, puesto que además de proteger al organismo contra patógenos extraños tiene la función de protección frente a agentes propios cuando estos envejecen o se transforman debido a procesos malignos o cancerosos. Para que se logre el objetivo de la inmunovigilancia se debe contar con un mecanismo de control denominado "tolerancia", que se define como la ausencia de respuesta inmunitaria cuando se encuentra frente a un antígeno propio o extraño con el que tuvo un contacto previo. La pérdida de la tolerancia conlleva a la predisposición a desarrollar infecciones, tumores o células neoplásicas y enfermedades autoinmunes. Ante esta situación se desarrollan fenómenos de autoinmunidad que pueden causar reacciones por hipersensibilidad a agentes extraños o propios desencadenando una respuesta inflamatoria (21,22).

De acuerdo a la clasificación de las enfermedades autoinmunes podemos encontrar aquellas relacionadas al órgano en el que se encuentra comprometido. Una de ellas denominada órgano específico hace referencia al mecanismo donde la respuesta inmune se encuentra dirigida hacia un único antígeno situado en un órgano. En cambio, en aquellas denominadas enfermedades autoinmunes sistémicas u órganos específicos existe la producción de autoanticuerpos dirigidos hacia el núcleo y citoplasma en las células que se encuentran en más de un órgano en particular (23,24).

UCUENCA

2.3. Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica de carácter inflamatorio y crónico que se caracteriza por presentar dolor y deformidad en las articulaciones. La primera estructura comprometida es la membrana sinovial que evoluciona y erosiona el cartílago articular comprometiendo así a toda la articulación. Generalmente es de naturaleza progresiva y el daño articular que provoca es irreversible. La etiología de la AR aún es desconocida, sin embargo, se ha visto que su asociación a diversos factores puede llegar a favorecer el desarrollo de esta enfermedad. Entre ellos se pueden encontrar factores ambientales, infecciosos, tóxicos y en algunas ocasiones genéticos (25,26).

La principal característica de la artritis reumatoide es el cuadro crónico por el que cursa el paciente. Esto ocurre por la participación de los linfocitos TCD4+, macrófagos, células plasmáticas y citocinas e interleucinas 1, 2, 6 y 8; factor estimulante de granulocitos y macrófagos los cuales provocan la activación de linfocitos B en células plasmáticas que son las responsables de producir anticuerpos (27).

Por lo general, las articulaciones afectadas están tumefactas, calientes al tacto y manifiestan dolor ya sea con el movimiento o con la palpación. En una etapa más avanzada se puede ocasionar lo que se conoce como acortamiento óseo, esto se presenta cuando la inflamación continua de la articulación estimula el cierre rápido y temprano del cartílago de crecimiento. La artritis reumatoide limita significativamente la calidad de vida del paciente y puede afectar el estado psicológico, físico y social, dado por el compromiso articular y extraarticular que se observa en esta enfermedad (28,29).

En cuanto a la fisiopatología de la artritis reumatoide, dentro de la membrana sinovial que se encuentra recubriendo la superficie articular y las vainas tendinosas, se produce una infiltración gracias a la acción de diversas células, una de ellas son los linfocitos Th17, que secretan la citocina con mayor efecto proinflamatorio, de la misma manera, los macrófagos definen la magnitud de infiltración y se correlaciona con la secreción de mediadores proinflamatorios esenciales, como son el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la IL-1 β , estos además son los responsables de la permanencia de la inflamación crónica en la artritis reumatoide, el diagnóstico temprano es clave para prevenir y detener la progresión del daño articular y claramente la discapacidad en el 90% de los pacientes con esta enfermedad. (30,31).

2.4. Autoanticuerpos presentes en la AR

2.4.1 Anti CCP

Los anticuerpos anti CCP corresponden a un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas y específicos de la artritis reumatoide, por ello resultan más sensibles

UCUENCA

para el diagnóstico diferencial. Los anti CCP surgen en consecuencia de una respuesta autoinmune generada contra péptidos citrulinados en la membrana sinovial de los pacientes que padecen artritis reumatoide. El hallazgo de Ac anti-CCP, en pacientes con artritis reumatoidea, ha llevado al planteamiento de su aplicación clínica, para el diagnóstico precoz en casos de artritis inespecífica o que no cumple con criterios diagnósticos e inclusive antes de que el FR presente positividad, por lo que estos dos parámetros se evalúan de manera conjunta (32,33).

La citrulinación de proteínas es una modificación postraducciona implicada en el desarrollo cerebral, apoptosis, queratinización y en procesos de inflamación donde se produce la conversión de arginina a citrulina dando lugar a péptidos citrulinados mediada por la peptidil arginina deiminasa (PAD). La formación de anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA) se da contra las proteínas citrulinadas cuando estas se encuentran en el espacio extracelular consecuencia de inflamación o apoptosis celular. Estos anticuerpos pueden interactuar con varias estructuras en la cavidad articular como osteocitos, condrocitos y células inmunitarias para llevar a cabo una reacción inflamatoria. Además, pueden formar inmunocomplejos con las proteínas citrulinadas produciendo una activación del complemento e induciendo daño articular a expensas de citocinas proinflamatorias (34).

La detección de ACPAS actualmente se realiza mediante la determinación de anti CCP, que al ser reconocido por la mayoría de proteínas citrulinadas aumenta su sensibilidad diagnóstica. La actividad de anti CCP puede estar incrementada antes del inicio de la enfermedad siendo estimulada por cambios ambientales o antecedentes genéticos. Además, permanecen estables a lo largo del curso de la enfermedad ya que las células B específicas dan lugar a múltiples ciclos de reacción del centro germinal y la respuesta inmune específica puede producir células plasmáticas de tiempo prolongado (35).

2.4.2 FR

El FR es un autoanticuerpo de tipo IgM dirigido a la región Fc de anticuerpos IgG. Esta interacción da la formación de inmunocomplejos que se sitúan en la matriz del cartílago. Su presencia se encuentra asociada a enfermedad articular grave y manifestaciones extraarticulares. Sin embargo, su especificidad no alcanza el nivel de anti CCP debido a que puede darse positividad cruzada con infecciones y otros trastornos autoinmunes como es el caso de síndrome de Sjögren, lupus cutáneo, artrosis, entre otros (36,37).

Fue el primer autoanticuerpo utilizado en el diagnóstico de artritis reumatoide. En 1948 se describió su presencia en pacientes con artritis reumatoide y en 1952 se nombró como FR por su fuerte implicación en estos pacientes. En condiciones normales, la función de FR está implicada en la capacidad de unión a IgG para estabilizarla, así como promover la eliminación

UCUENCA

de inmunocomplejos y la fijación del complemento a los mismos. En la patogenia de artritis reumatoide, este autoanticuerpo cumple funciones similares promoviendo la respuesta inflamatoria en la articulación y de esta manera produciendo daños en la articulación y prolongando el tiempo de vida de las células B específicas para perpetuar su producción (38,39).

2.5. Diagnóstico

El diagnóstico de artritis reumatoide se basa en el cumplimiento de criterios del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR) definidos en el año 2010, los cuales se mantienen hasta la actualidad. El cumplimiento de cada uno de los criterios confiere un número de puntuación; así al obtener una suma total esta deberá ser mayor o igual a 6 para establecer un diagnóstico definitivo. La temática de los criterios está establecida según el tamaño y número de articulaciones, positividad del FR y anti CCP, incremento de VSG y duración de los síntomas. La ventaja de los criterios establecidos es que permite el diagnóstico final ya que dos de los requisitos para hacer uso de ellos debe ser que se presente por lo menos una articulación con tumefacción la cual no pueda ser explicada por otra causa. Por ello, es necesario realizar una artrocentesis donde mediante el estudio del líquido sinovial se pueda excluir el origen de una artritis vírica o infecciosa de origen bacteriano (40,41).

De acuerdo al Ministerio de Salud Pública, el diagnóstico de artritis reumatoide en el laboratorio debe contener los siguientes exámenes: biometría hemática, PCR y VSG, factor reumatoide (FR), Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Anti-CCP), pruebas de función hepática sobre todo la determinación de creatinina sérica, calcio, examen elemental y microscópico de orina, además de otras técnicas de imagen donde indica la procedencia de la afección (42).

En la biometría hemática es importante señalar que suele presentarse anemia normocítica normocrómica producto del proceso inflamatorio crónico en las articulaciones, interviniendo mecanismos como el acortamiento de la vida útil de los eritrocitos, eritropoyesis inadecuada y anomalías en el metabolismo del hierro. Cabe destacar que en ausencia de un tratamiento efectivo la anemia suele tener una prevalencia de un 30 hasta 70% de los casos (43,44).

Por el contrario, los reactantes de fase aguda, PCR y VSG, permiten evaluar el estado de inflamación, pudiendo llegar a ser muy útiles en el seguimiento de la actividad de esta patología y vigilancia en cuanto a la eficacia de tratamiento. Otro tipo de exámenes que se realiza, es la determinación de anticuerpos antinucleares, aunque solo se detectan en un 10 a 25% de los pacientes con un resultado positivo de factor reumatoide (45).

UCUENCA

No obstante, las determinaciones de FR y anti CCP, son las más utilizadas para emitir un diagnóstico oportuno. Para FR es posible utilizar varios métodos, uno de ellos es el método cualitativo de aglutinación con látex, este se basa en la aglutinación presente en láminas portaobjetos; la aglutinación se produce cuando las partículas de látex recubiertas de IgG, presentes en el reactivo, reaccionan con los anticuerpos FR de la muestra del paciente. Otro de los métodos utilizados a día de hoy es la medición de la escala de turbidez dada por la formación de complejos que puede ser medida por espectrofotometría (46).

Por otra parte, los anti CCP pueden ser determinados mediante ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) de tercera generación que determinan la presencia de anticuerpos mediante la utilización de péptidos sintéticos que contienen citrulina. Es importante destacar que hoy en día se utiliza la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en los estudios de autoinmunidad en el diagnóstico de diversas enfermedades autoinmunes. Esta técnica se fundamenta en el uso de dos anticuerpos, el primero que reconoce y se une a la molécula diana o antígeno, mientras que el segundo previamente marcado con un fluoróforo (generalmente isotiocianato de fluoresceína), reconoce la región constante del anticuerpo primario uniéndose a él. Esta interacción puede ser visualizada mediante un microscopio de fluorescencia, sin embargo, la lectura e interpretación requiere de amplia experiencia (47).

CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la frecuencia de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el año 2019.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Caracterizar a la población según las variables edad, sexo y procedencia.
- Relacionar los resultados obtenidos con las variables analizadas.

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo descriptivo de corte transversal.

4.2. Área de estudio

Lugar: el área de estudio comprendió el Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Ubicación: Cuenca - Azuay, Ecuador.

Dirección: Calle José Carrasco S/N Intersección Popayán.

4.3. Universo y muestra

4.3.1. Universo

El universo está conformado por todos los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que se realizaron la detección de autoanticuerpos FR y anti CCP incluidos en la base de datos del laboratorio clínico del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el año 2019.

4.3.2. Muestra

Es una muestra propositiva a conveniencia y contempla todos los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que se realizaron la detección de autoanticuerpos FR y anti CCP incluidos en la base de datos del laboratorio clínico del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el año 2019.

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión

- Base de datos anonimizada del laboratorio clínico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con exámenes de laboratorio para la determinación de factor reumatoide.
- Base de datos anonimizada del laboratorio clínico de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con exámenes de laboratorio para la determinación de antipéptido citrulinado cíclico.

Criterios de Exclusión

- Base de datos con información incompleta para las variables analizadas.

UCUENCA

4.5. Variables de estudio

Artritis reumatoide, factor reumatoide, antipéptido citrulinado cíclico, edad, sexo y procedencia.

4.6. Operacionalización de las variables (ANEXO 1)

4.7. Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos

Método: El método empleado es la revisión de registros existentes mediante el uso de la base de datos digital del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, así como también el análisis demográfico y variables de cada paciente.

Técnicas: La información de cada paciente fue recolectada a través de la observación directa de la base de datos y la aplicación del formulario de recolección de datos (**ANEXO 2**).

Instrumentos: Formulario de recolección de datos creado por las autoras del proyecto de investigación.

4.8. Procedimientos

AUTORIZACIÓN

Se solicitó el permiso al director del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga mediante un oficio y una vez aprobado el consentimiento se procedió a realizar la recolección de datos.

CAPACITACIÓN

Previo al estudio, se realizó una revisión bibliográfica relacionada con el tema, logrando reforzar los conocimientos obtenidos anteriormente en la malla curricular de la carrera de Laboratorio Clínico.

SUPERVISIÓN

La presente investigación estuvo supervisada por el Dr. Gabriele Bigoni Ordóñez, docente de la Universidad de Cuenca.

4.9. Plan de tabulación y análisis

Para la tabulación y análisis de los resultados de esta investigación se utilizó el programa estadístico SPSS Statistics 25 versión libre, además de Microsoft Excel para la edición de tablas estadísticas para la interpretación de los resultados. Para la redacción se utilizó el programa Microsoft Office Word 2016.

Las variables cualitativas y cuantitativas como sexo y edad respectivamente, se relacionaron con los autoanticuerpos presentes en la artritis reumatoide y se presentaron mediante frecuencias y porcentajes en tablas simples y cruzadas.

UCUENCA

4.10. Aspectos éticos

El presente proyecto de investigación espera la aprobación por parte del Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud y el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas, y poder cumplir con las siguientes condiciones éticas necesarias:

Confidencialidad: Los datos obtenidos en esta investigación fueron manejados con absoluta confidencialidad, manteniendo el anonimato de las identidades de los historiales utilizados y siendo de uso exclusivo de los autores del proyecto según lo expresado en el Acuerdo Ministerial 5216 para el Manejo de información confidencial en el Sistema Nacional de Salud del Ecuador siguiendo lo señalado en los siguientes enunciados.

Artículo 7: "El uso de documentos que contengan información de salud no se podrá autorizar para fines diferentes a los concernientes a la atención de las/los usuarios/usuarias, evaluación de la calidad de los servicios, análisis estadísticos, investigación y docencia. Toda persona que intervenga en su elaboración o tenga acceso a su contenido está obligada a guardar la confidencialidad respecto a la información."

Artículo 12: "En el caso de historias clínicas cuyo uso haya sido autorizado por la/el usuario respectivo para fines de investigación o docencia, la identidad del/a usuario/a deberá ser protegido sin que puede ser revelada por ningún concepto."

Balance riesgo-beneficio: La investigación presentó un riesgo mínimo, referente a la posibilidad muy reducida de que los datos pudieran filtrarse a terceras personas y pueda ser utilizada con otros fines. El beneficio del estudio es que nos permitió obtener estadísticas actualizadas en relación a la frecuencia de autoanticuerpos en artritis reumatoide y diferentes factores de riesgo asociados a nuestra población, siendo un aporte importante a los profesionales de la salud.

Conflicto de intereses: Declaramos no tener ningún conflicto de interés, ya sea de tipo personal, económico, político o financiero que pueda influir en nuestro juicio, así como tampoco hemos recibido algún tipo beneficio de fuentes externas que pudieran tener interés en la información que se pueda obtener del estudio.

Idoneidad de las investigadoras: Al ser estudiantes de la carrera de Laboratorio Clínico cumplimos con todos los requisitos y aprobación de asignaturas para la ejecución de dicha investigación.

4.11. Recursos humanos

- **Directos:**

Investigadoras del estudio:

María Fernanda Barba Montenegro

Daniela Sofía Jiménes Hernández

UCUENCA

Director de estudio:

Dr. Gabriele Davide Bigoni Ordóñez

- **Indirectos:**

BQF. Miriam Luzuriaga, jefa del laboratorio clínico del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

5. RESULTADOS

A partir de una muestra total de 543 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide registrados en la base de datos del laboratorio del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, quienes se realizaron la detección de anticuerpos anti-CCP y FR en el año 2019, se obtuvieron los siguientes resultados:

En la caracterización de variables se obtuvo que la edad con mayor frecuencia de pacientes con artritis reumatoide estuvo comprendida entre los 50-59 años con 154(28%). El sexo predominante fue el femenino con 439(80,85%), y el sector demográfico más frecuente fue el sector rural 277(51,02%) (**Tabla 1**).

Tabla 1: Caracterización de los pacientes con artritis reumatoide que se realizaron la detección de anticuerpos anti CCP y FR en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019.

	N (%)
EDAD	
20-29	12 (3)
30-39	74 (14)
40-49	115 (21)
50-59	154 (28)
60-69	132 (24)
70-79	48 (9)
80-89	6 (1)
90-99	2 (0,1)
SEXO	
FEMENINO	439 (80,85)
MASCULINO	104 (19,15)
PROCEDENCIA	
RURAL	277 (51,02)
URBANO	266 (48,98)

Fuente: Base de datos del Laboratorio del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Elaborado por: María Fernanda Barba, Daniela Jiménez.

UCUENCA

En relación a los resultados obtenidos para la detección del anticuerpo anti-CCP, se obtuvieron mayoritariamente casos positivos en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con 376(69,24%) (Tabla 2).

Tabla 2: Frecuencia de anti CCP en pacientes con AR del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019.

Anti CCP	N (%)
POSITIVO	376 (69,24)
NEGATIVO	167 (30,76)

Fuente: Base de datos del Laboratorio del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Elaborado por: María Fernanda Barba, Daniela Jiménez.

De los resultados obtenidos para la detección del anticuerpo anti CCP, se obtuvieron casos positivos con mayor frecuencia en el rango de edad comprendido entre 50-59 años con 110(29,25%), por el contrario, el menos frecuente estuvo comprendido en el rango de 90-99 años con 1(0,26%) (Tabla 3).

Tabla 3: Frecuencia de anti CCP en pacientes con AR en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según edad.

ANTI CCP EDAD	POSITIVO	NEGATIVO
	N (%)	N (%)
20-29	7 (1,86)	5 (2,99)
30-39	56 (14,89)	18 (10,77)
40-49	78 (20,74)	37 (22,15)
50-59	110 (29,25)	44 (26,34)
60-69	85 (22,60)	47 (28,14)
70-79	36 (9,57)	12 (7,18)
80-89	3 (0,79)	3 (1,79)
90-99	1 (0,26)	1 (0,59)

Fuente: Base de datos del Laboratorio del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

UCUENCA

Elaborado por: María Fernanda Barba, Daniela Jiménez.

Significativamente existió una amplia diferencia entre los valores de sexo femenino y masculino, donde se obtuvo que el sexo con mayor frecuencia de casos positivos para anti CCP en pacientes con artritis reumatoide fue el femenino con un total de 304(80,85%) (**Tabla 4**).

Tabla 4: Frecuencia del anticuerpo anti CCP en pacientes con AR, en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según sexo.

ANTI CCP SEXO	POSITIVO N (%)	NEGATIVO N (%)
FEMENINO	304 (80,85)	135 (80,83)
MASCULINO	72 (19,15)	32 (19,17)

Fuente: Base de datos del Laboratorio del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Elaborado por: María Fernanda Barba, Daniela Jiménez.

Interesantemente, no hubo diferencia evidente entre los pacientes provenientes entre la zona urbana y rural; la zona urbana tuvo un número ligeramente mayor de pacientes positivos para anti CCP con 191(50,80%), mientras que la zona rural obtuvo 185(49,20%) (**Tabla 5**).

Tabla 5: Frecuencia del anticuerpo anti CCP en pacientes con AR en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según procedencia.

ANTI CCP PROCEDENCIA	POSITIVO N (%)	NEGATIVO N (%)
URBANO	191 (50,80)	75 (44,92)
RURAL	185 (49,20)	92 (55,08)

Fuente: Base de datos del Laboratorio del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Elaborado por: María Fernanda Barba, Daniela Jiménez.

De acuerdo a la detección del anticuerpo FR en pacientes con AR, se obtuvieron en su mayoría resultados positivos con 482(88,77%) (**Tabla 6**).

Tabla 6: Frecuencia de anticuerpo FR en pacientes con AR del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

FR	N (%)
POSITIVO	482 (88,77)
NEGATIVO	61 (11,23)

Fuente: Base de datos del Laboratorio del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Elaborado por: María Fernanda Barba, Daniela Jiménez.

En el muestreo realizado para la detección del anticuerpo FR, el grupo etario con mayor frecuencia estuvo comprendido en el rango de edad de 50-59 años con 140(29,04%). Por el contrario, no se registraron casos en aquellos pacientes comprendidos entre los 90-99 años (Tabla 7).

Tabla 7: Frecuencia de FR en pacientes con AR, en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según edad.

FR \ EDAD	POSITIVO	NEGATIVO
	N (%)	N (%)
20-29	11 (2,28)	1 (1,64)
30-39	64 (13,28)	10 (16,39)
40-49	101 (20,95)	14 (22,95)
50-59	140 (29,04)	14 (22,95)
60-69	119 (24,69)	13 (21,31)
70-79	41 (8,51)	7 (11,48)
80-89	6 (1,24)	2 (3,28)
90-99	0	0

Fuente: Base de datos del Laboratorio del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Elaborado por: María Fernanda Barba, Daniela Jiménez.

UCUENCA

De manera notable se obtuvo una gran diferencia entre los resultados obtenidos para el sexo femenino y masculino, donde el sexo con mayor frecuencia de FR en pacientes con artritis reumatoide fue el femenino con 391(81,12%) (**Tabla 8**).

Tabla 8: Frecuencia de anticuerpo FR en pacientes con AR, en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según sexo.

FR \ SEXO	POSITIVO N (%)	NEGATIVO N (%)
FEMENINO	391 (81,12)	48 (78,39)
MASCULINO	91 (18,88)	13 (21,31)

Fuente: Base de datos del Laboratorio del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Elaborado por: María Fernanda Barba, Daniela Jiménez.

En cuanto a la procedencia de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y que presentan un resultado positivo para FR se obtuvo una mayor frecuencia aquellos que provinieron de la zona rural con un total de 247(51,24%) (**Tabla 9**).

Tabla 9: Frecuencia de FR en pacientes con AR, en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2019, según procedencia.

FR \ PROCEDENCIA	POSITIVO N (%)	NEGATIVO N (%)
URBANO	235 (48,76)	31 (50,81)
RURAL	247 (51,24)	30 (49,18)

Fuente: Base de datos del Laboratorio del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Elaborado por: María Fernanda Barba, Daniela Jiménez.

DISCUSIÓN

La determinación de anticuerpos FR y anti CCP se ha convertido en uno de los principales parámetros para el diagnóstico de artritis reumatoide, ya que constituye una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes. En los últimos años, se han llevado a cabo varios estudios sobre este tipo de anticuerpos, es así que, Compagnone *et al.*, en su estudio realizado a 319 pacientes con artritis reumatoide, residentes en España en el año 2019, observó que el 75.75% presentó un resultado positivo para FR y para anti CCP se obtuvo un total de 67.8%. De la misma manera, Chico *et al.*, ejecutó un estudio en Cuba, en el año 2019, en donde se relacionaron los resultados de anti CCP y las manifestaciones clínicas en 101 pacientes con artritis reumatoide, proporcionando los siguientes resultados, 77.2% de positividad para anticuerpos anti CCP y 82.3% para FR. Tomando en cuenta los resultados de FR y anti CCP de los estudios antes mencionados se evidencia resultados semejantes a los expuestos en este trabajo de investigación (48-50).

Por otra parte, un estudio realizado en España por Clavero *et al.*, con un total de 213 pacientes, señala que existió un resultado positivo de FR del 73%, mientras que para anti CCP fue de 84%. Al contrario, con el análisis presentado en este estudio, en el cual el porcentaje de positividad del FR fue mayor al porcentaje de anti CCP (51).

En México durante el año 2018, Hernández *et al.*, realizó una investigación en la que se incluyó una muestra de 370 pacientes con promedio de edad de 47 años, de los cuales el 91% correspondió al sexo femenino, mientras que el 9% restante se atribuye al sexo masculino. Estos datos concuerdan con otro estudio realizado en el mismo país en el año 2020 por González *et al.*, en el cuál concluyó que, de un total de 110 pacientes con AR, el sexo con mayor frecuencia en la presencia de anticuerpos de artritis reumatoide fue el sexo femenino el cual presentó un 72,13%, mientras que, el masculino un 27,87%; siendo el promedio de edad de 55 años (52,53).

Del mismo modo, en una investigación realizada en Argentina durante el período enero-marzo del año 2022, Medina *et al.*, a partir de una muestra de 102 pacientes con artritis reumatoide concluyó que, de los casos positivos en ambos anticuerpos, el 93% lo constituyó el sexo femenino y 7% el sexo masculino, constituyendo un promedio de edad de 52 años. De igual manera, en nuestro proyecto de investigación se observó predominancia de los autoanticuerpos en el sexo femenino, siendo más frecuente en el rango de edad de 50-59 años (54).

En Ecuador, un estudio realizado en la ciudad de Riobamba, en el año 2021, se estudió a 113 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de los cuales, el 60,18 % presentaron

UCUENCA

positividad para FR; en relación con la positividad del anti CCP, sólo se identificó la presencia de los mismos en un 41,59%. En otro estudio desarrollado en Quito en el año 2019, Villalba, determinó a partir de una muestra de 134 pacientes con artritis reumatoide, la presencia de FR y de anti CCP en un 85,7% y 58,2% respectivamente. Estos estudios presentan resultados similares con esta investigación, puesto que evidencia similitud en la frecuencia de positividad de los anticuerpos tanto para FR como para anti CCP (55,56).

Como se evidenció en los estudios presentados y en el análisis realizado en la presente investigación, es importante mencionar que con estos datos se podría realizar un seguimiento a pacientes con determinadas características o variables como las que se observaron en este proyecto.

7.1. CONCLUSIONES

Según los objetivos planteados en la presente investigación se ha podido concluir lo siguiente:

- De acuerdo con los datos de esta investigación, se evidencia que el anticuerpo más frecuente en pacientes con artritis reumatoide fue el FR (88.77%), frente al anti CCP (69.24%) de un total de 543 pacientes.
- El grupo de edad comprendido entre los 50-59 años (28%) obtuvo una mayor frecuencia de anticuerpos presentes para artritis reumatoide.
- El 80.85% del total fueron mujeres y el 19.15% hombres.
- Según la distribución geográfica, fue predominante la zona rural (51.02%) frente a la urbana.
- En cuanto a los casos positivos para anti CCP en pacientes con artritis reumatoide, predominaron; el rango de edad entre 50 y 59 años (29.25%), las mujeres (80.85%) y la zona urbana (50.80%).
- Mientras que, para los casos positivos de FR en pacientes con artritis reumatoide, obtuvieron mayor frecuencia; el rango de edad entre los 50 y 59 años, las mujeres (81.12%) y la zona rural (51.24%).

7.2. RECOMENDACIONES

- Relacionar los casos positivos de anticuerpos anti CCP y FR con otros resultados de laboratorio tales como PCR y VSG, que apoyen el diagnóstico de artritis reumatoide.
- Realizar más estudios en los que se evalúen los anticuerpos FR y anti CCP en conjunto con la determinación de anticuerpos anti vimentina con la finalidad de obtener un diagnóstico oportuno.
- Se recomienda que se realicen más estudios en los que se pueda comparar los resultados de anticuerpos FR y anti CCP en pacientes con artritis reumatoide y pacientes con otro tipo de enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico (LES), de esta manera se evaluará de mejor manera su especificidad diagnóstica en artritis reumatoide.

Referencias

1. Palmezano J, Figueroa C, Rodríguez R, Plazas L. Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia. *Med. Intern. México*. 2018;34(4):522-535.
2. La Rosa F. El valor de los autoanticuerpos: de la teoría al laboratorio clínico. *Rev. Cuba. Reumatol.* 2018; 20(1):1-10.
3. Méndez T, Ochoa L, Posso I, Ortiz E, Naranjo J, Tobón G. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2018;25(2):112-125.
4. Ramirez P, Bracho I, Valestrini E, Torres O. Calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide. *Avances en Biomedicina*. 2018;7(3).
5. Gonzalez M, Rueda J, González H, Cantor E. Artritis reumatoide temprana: resultados clínicos y funcionales de una cohorte en un centro de alta complejidad. *Rev. Colomb.Reumatol.* 2018; 23(3):148-154.
6. Salinas A, Huaranga J, Alfaro J, Becerra N, Nieto W, Garcia D, De la Jara J, Calderón J, Flores C. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo inicial de artritis reumatoide en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Rev. Cuerpo. Med.* 2021;14(4):510.
7. Cruz Y, Montero N, Salazar R, Villacís R. Calidad de vida en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide: un estudio transversal. 2019;15(5):296-300.
8. García M, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio sanitario. *Reumatol Clin Supl.* 2018;14(2):3-6
9. Seonae D, Sánchez C, Silva L, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). *Objetivos y metodología. Reumatol. Clin.* 2022;(2):90-96.
10. Fernández D, Rincón D, Bernal S, Gutiérrez J, Rosselli D. Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Rev. Colombia. Reumatol.* 2019;26(2):83-87.
11. Sánchez M, Moreno L. Evaluación de los niveles de la proteína Dickkopf- 1 (dkk-1) y su asociación con índices de actividad clínica reumática en pacientes con artritis reumatoide temprana. *Colombia.* 2018.
12. Yaseen K. Artritis reumatoide: Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo. *Manual MSD versión para profesionales.* 2022.
13. Guerreiro Ana M, Villaescusa R, Merlín J, Arce A, Leyva A. Anticuerpos antivimentina citrulinada en pacientes con sospecha de artritis reumatoide y factor reumatoide negativo. *Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter.* 2018;34(2):171-173.

14. Martínez G, Torres B, Gómez J. Eficacia diagnóstica de anticuerpos antipeptidos citrulinados de segunda y tercera generaciones para la artritis reumatoide. Rev. Haban. Cienc. Méd.2018;17(4).
15. Durán Y. Andrade E. Factor reumatoide y antecedentes clínicos asociados a la prevalencia de enfermedad reumática en adultos de Chone, provincia de Manabí. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar. México. 2022. Vol. 6.
16. Maese J, García M, Carmona L, Hernández C. Estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España (AR II). Características clínicas de los pacientes. Reumatol Clin. 1 de septiembre de 2019;8(5):236-42.
17. Toche P. Visión panorámica del sistema inmune. Rev. Med. Clin. Condes. 2012; 23 (4): 446-57.
18. Mendoza V, Vazquez Y. Importancia de la inmunología como ciencia. CD. 2018;2(3):28-9.
19. Bermejo M, Aparicio A, Loria K, López A, Ortega R. Importancia de la nutrición en la defensa inmunitaria. Nutr.Hosp. 2021; 38:17-22.
20. Domínguez Jorge. Descubrimientos sobre el sistema inmune. Departamento de Medicina Interna del Centro Médico de la Universidad Radboud de Nimega. España. 2020.
21. De León J, Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. Horiz. Med. 2018;18(3):80-89.
22. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunidad celular y molecular. Rev.Esp. Reumatol.2018;9.
23. Lee Á, Aguirre R, Oliveros J.Introducción y clasificación actual de las enfermedades autoinmunes. Temas selectos en la inmunología actual. Editorial UTMACH. 2018.
24. Cabrera C. Sedea: Prototipo de sistema experto para el diagnóstico de enfermedades autoinmunes de órgano basado en internist.Univ. Salud.2018;16(2):207-218.
25. Reyes Gil, Guibert M, Hernández A, Otero Z, Bicet E, Torres R. Estrategias en el manejo y actualización de las enfermedades autoinmunes y reumáticas. Sociedad Cubana de Reumatología y su Grupo Nacional. Rev. Cuba Reumatol. 2020;22(3):852
26. Massardo L. Artritis reumatoide temprana. Rev.Med. Chile.2008;136(11):1468-1475.
27. Camacho K, Del Pilar V, Ortiz L, Urbina K. Artritis reumatoide en el adulto mayor. Rev. Cuba Reumatol. 2019;21(3):122.
28. Urbina Y, Carrera Y, Quintana S, Guama N. Actividad y tratamiento de la artritis reumatoide. Rev. Cuba. Reumatol. 2020;22(3):856.

29. Quesada M, Esquivel N, Rosales Gutiérrez J. Artritis Idiopática Juvenil: manifestaciones clínicas y tratamiento. *Med. Leg. Costa Rica.* 2020;37(1):45-53.
30. Curipuma V, Abarca S, Chamba L, Chuquimarca J, Palma T, Vera R. Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento inicial de la Artritis Reumatoide. *Ocronos.* 2022;5(8) 96
31. Eduardo T, María G, Uriel M, Virginia L. La inmunidad en enfermedades autoinmunes. *Archivos de Neurociencias.* 2020;25(3)
32. Sánchez G, Buitrago D, Beltrán D, Valbuena M. Validez diagnóstica de los anticuerpos de los péptidos anticíclicos citrulinados (Ac anti-CCP) para artritis psoriásica. Instituto de evaluación tecnológica de salud. Colombia. 2021
33. Martínez G, Torres B, Gómez J, Pérez H, Rodríguez A, Portal J. Valor diagnóstico de anticuerpos antipéptido citrulinado del fibrinógeno en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2020;16(6):455-61.
34. Salinas RG, Citera G, Magri SJ. ¿Cuál es el verdadero rol de los ACPAs en la artritis reumatoidea? *Rev Argent Reumatol.* 2017;28(4):28-33.
35. Jiayi L, Jinfang G, Zewen W, Liangyu Mi, Na L, Yajing W, Xinyue P, Ke X, Fengping W, Liyun Z. Anti-citrullinated Protein Antibody Generation, Pathogenesis, Clinical Application, and Prospects. *Sec. Rheumatology. Front. Med.* 2022
36. Mercado Ulises. Artritis reumatoide, autoanticuerpos y enzimas PADs. *Med.Int. Méx.* 2019;35(3):425-428.
37. Ramírez-Huaranga Marco Aurelio, Minguez-Sánchez María Dolores, Espina Miguel Ángel Zarcía Díaz de la, Ramos-Rodríguez Mariana, Cuadra-Díaz José Luis, Romero-Aguilera Guillermo. Artritis reumatoide, una enfermedad sistémica con un riesgo cardiovascular subestimado. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2018;25(2): 92-98.
38. Brito S, Baldo C, Andrade E. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology.* 2019;59(1):2.
39. Tiwari V, Jandu J, Bergman M. Rheumatoid Factor. En: *Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2022.
40. Armas W, Alarcón G, Ocampo F, Arteaga C, Arteaga Paredes Priscila Alexandra. Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. *Rev. Cuba Reumatol.* 2019;21(3):114.
41. Murias S, Alcobendas R, Udaondo G. Artritis. Diagnóstico diferencial. *Protocolo diagnóstico Pediatr.* 2020;(2):17-26.
42. Ministerio de Salud Pública. Artritis reumatoide. Guía de Práctica Clínica. Primera edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2016.

43. Águila M, Hidalgo C, Cepero I, Botello E, Llerena E. Theoretical approach to the use of imaging in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Medicentro Electrónica*.2023.27(1):3899.
44. Batún J, Salas M. Relación entre la presencia de anemia y el riesgo de osteoporosis en mujeres con artritis reumatoide.2018;10(1):15-20.
45. Gracia J, Sanchez J, Cano L. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. Sociedad Española de Reumatología.2019.
46. Ocronos R. Detección del factor reumatoide en el laboratorio.Editorial Científico Técnica. 2021.
47. Oliva J, Arroyo J, Oliva J, García M. Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares identificados por Inmunofluorescencia indirecta en pacientes con enfermedad del tejido conectivo. *Rev. Med.Hered*.2019;30(1): 33-39.
48. Sosa O, Cáceres V, Torrez M, Rodríguez M. Calidad de vida y capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide de una asociación de Paraguay 2022. *Rev. Cient. Cienc. Salud*. 2022;4(2):9-18.
49. Compagnone Renato. Dosis de corticoides en pacientes con artritis reumatoide y tratamiento biológico o inhibidores de janus cinasa. Universidad de Sevilla. 2019.
50. Chico A, Bertoli L, Estevez M, Kokuina E, Casas N, Sanchez Y. Manifestaciones extraarticulares y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados en artritis reumatoide. *Revista Cubana de Medicina*. 2021;60(4):2520.
51. Clavero R, Navarro A, Ruiz M, Urra J. Anti-péptidos citrulinados cíclicos y factor reumatoide en la Artritis Reumatoide. *Actual Med*. 2021; 106(813):157-164.
52. Hernández J, Baños C, Palafox C, Navarro J, Reyes Z, Valle J. Combinaciones de autoanticuerpos y su asociación con variables clínicas en artritis reumatoidea. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2018; 52(1):49-60.
53. González A, Gallegos R, Cruz G. Perfil del estilo de vida y actividad inflamatoria en personas con artritis reumatoide. *Enfermería Universitaria*. 2020;17(2):121-135.
54. Medina M, Bande J, Caracciolo J, Klajn D. Demora en el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido en pacientes con artritis reumatoidea y factores asociados a la misma. *Rev.Argent.Reumatol*. 2022;33(1):5-13.
55. Solis U, Valdés J. Autoanticuerpos y sistema de histocompatibilidad en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. *Rev. Cub. Med. Mil*.2022; 51(3):2059.
56. Villalba B. Caracterización de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea tratados con agentes biológicos y sus principales eventos adversos en el servicio de reumatología.*Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*.2019.

Anexos

Anexo A: Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona	Tiempo	Base de datos	Numérica: -20-29 años -30-39 años -40-49 años -50-59 años -60-69 años -70-79 años -80-89 años -90-99 años
Sexo	Conjunto de características en las que se puede distinguir al hombre de la mujer (anatómicas, físicas y biológicas)	Fenotipo	Base de datos	Masculino Femenino
Procedencia	Lugar de origen o pertenencia de una persona.	Área geográfica	Base de datos	Urbana Rural
Artritis reumatoide	Es una enfermedad inflamatoria de causa autoinmune (inflamación y destrucción de tejidos por anticuerpos propios). Se trata de un padecimiento crónico potencialmente incapacitante caracterizado por la afectación a múltiples articulaciones.	Patología	Base de datos	Presente Ausente

UCUENCA

Anticuerpos anti CCP	La prueba de anticuerpos anti-CCP se usa para diagnosticar la artritis reumatoide. Se suele usar junto con o después de una prueba del factor reumatoide (FR).	Biológico	Base de datos	Negativo < 20.00 U/ml Positivo > 20.00 U/ml
Factor reumatoide	El factor reumatoide es un anticuerpo de tipo IgM con la capacidad de actuar contra los anticuerpos IgG presentes en el organismo, su concentración se eleva en enfermedades reumáticas.	Biológico	Base de datos	Negativo < 20.0 UI/ml Positivo > 20.0 UI/ml



UNIVERSIDAD
DE CUENCA

UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

“FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO Y FACTOR REUMATOIDE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES JOSÉ CARRASCO ARTEAGA EN EL AÑO 2019”.

Formulario N°:	Código:	
Sexo: <ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Edad: <ul style="list-style-type: none"> • 20-29 años • 30-39 años • 40-49 años • 50-59 años • 60-69 años • 70-79 años • 80-89 años • 90-99 años 	Procedencia: <ul style="list-style-type: none"> • Urbano • Rural
RESULTADOS		
Anticuerpo Negativo menor 20 Positivo mayor a 20	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP) • Factor reumatoide (FR) 	

UCUENCA

Anexo C: Oficio al director del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga

UNIVERSIDAD DE CUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO



UNIVERSIDAD
DE CUENCA

Cuenca, 20 de junio de 2022

Dr. Juan Carlos Ortiz Calle

**COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
JOSÉ CARRASCO ARTEAGA**

De nuestra consideración:

Con un cordial saludo nos dirigimos a usted, después de expresarle éxitos en sus funciones, con la finalidad de solicitar de la manera más comedida su autorización para que nosotras: **Barba Montenegro María Fernanda** con C.I. 1400753503 y **Jiménes Hernández Daniela Sofía** con C.I. 0106982325, estudiantes de la carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca, podamos acceder a la base de datos del Laboratorio Clínico, con el objetivo de recolectar la información necesaria para realizar el proyecto de investigación aprobado por la Universidad de Cuenca, y titulado como: **“Frecuencia de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el año 2019”**.

Dirigido por el Dr. Gabriele Bigoni Ordóñez, previo a la obtención del título de Licenciadas en Laboratorio Clínico. Además, mediante el presente documento nos comprometemos que toda la información recolectada de los pacientes se utilizará explícitamente en el estudio investigativo y bajo confidencialidad, por lo que no se revelará ninguna información que permita identificar al paciente o causar daño en este.

La investigación proporcionará datos importantes sobre la casuística de nuestra población. Por la favorable acogida expresamos nuestro agradecimiento.

Atentamente,

María Fernanda Barba Montenegro

C.I. 1400753503

Autora de la investigación

Daniela Sofía Jiménes Hernández

C.I. 0106982325

Autora de la investigación

María Fernanda Barba Montenegro- Daniela Sofía Jiménes Hernández



INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL ESPECIALIDADES JOSÉ CARRASCO ARTEAGA
COORDINACIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN

CARTA DE INTERÉS INSTITUCIONAL

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio del presente manifiesto que el estudio de tipo descriptivo que no incluye muestras biológicas, titulado: ***"FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTIPEPTIDO CITRULINADO CÍCLICO Y FACTOR REUMATOIDE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES JOSÉ CARRASCO ARTEAGA EN EL AÑO 2019"***. Constituye un tema de interés institucional para esta casa de salud, tomando en cuenta que el beneficio del estudio será para el colectivo médico y social.

Informo que este documento no es la autorización, ni la aprobación del estudio tipo descriptivo, por tanto esta debería de ser emitidas por el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos (CEISH) reconocido por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Una vez que la investigación sea aprobada por el CEISH correspondiente y se presente los documentos habilitantes entre ellos los compromisos de confidencialidad de los investigadores para garantizar que la información entregada por esta casa de salud será utilizado para con fines académicos investigativos, respetando la seudoanonimización y/o anonimidad de los datos personales, con lo cual podrá ser ejecutado en esta institución.

En espera de poder contar con su apoyo para el desarrollo de esta importante actividad académica, agradezco de antemano y me suscribo de usted.

Cuenca, 28 de junio de 2022

Atentamente:



Firmado electrónicamente por:
**JUAN CARLOS
ORTIZ CALLE**

Dr. Juan Carlos Ortiz Calle

COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN

Av. José Carrasco Arteaga entre Popayan y Pacto Andino Conmutador: 07 2861500 Ext. 2069 P.O. Box 0101045 Cuenca – Ecuador, Dirección Técnica telf: 07 2808911