

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS**

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
LICENCIADA EN BIOANÁLISIS CLINICO**

**“IMPORTANCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS  
CITRULINADOS CÍCLICOS EN PACIENTES DE 25 – 65 AÑOS CON  
DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ARTRITIS REUMATOIDE DEL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS FUERZAS ARMADAS  
N° 1, 2012”**

**VERONICA JACQUELINE GARCIA QUINGA  
SORAYA BELÉN MARCAYATA CÁRDENAS**

**DIRECTORA: MGTR. DELIA SOSA**

**QUITO, 2016**

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Soraya Belén Marçayata Cárdenas con CI: 1712739935 autora del trabajo de graduación intitulado: "Importancia de los Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados Cíclicos en pacientes de 25 – 65 años con diagnóstico clínico de Artritis Reumatoide del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1, 2012" previa a la obtención del grado académico de LICENCIADA EN BIOANÁLISIS CLÍNICO en la Escuela de Bioanálisis:

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar al SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizó a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



SORAYA BELÉN MARCAYATA CÁRDENAS

C.I. 1712739935

*Quito, 2016*

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Verónica Jacqueline García Quinga con CI: 1719707810 autora del trabajo de graduación intitulado: "Importancia de los Anticuerpos Antipeptidos Citrulinados Cíclicos en pacientes de 25 – 65 años con diagnóstico clínico de Artritis Reumatoide del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1, 2012" previa a la obtención del grado académico de LICENCIADA EN BIOANÁLISIS CLÍNICO en la Escuela de Bioanálisis:

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar al SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizó a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



VERÓNICA JACQUELINE GARCÍA QUINGA

C.I. 1719707810

*Quito, 2016*

## **DEDICATORIA**

“La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar”

Thomas Chalmers

A Dios todopoderoso, por ser mi fuente, mi mano derecha, mí sustento, el que me ha dado la capacidad, la valentía y la fortaleza para que este sueño se hiciera realidad, por enseñarme que con humildad paciencia y sabiduría todo es posible, que sin ti mi Dios no hubiese podido.

A mis padres Víctor y Alicia por ser el pilar fundamental de mi vida por el apoyo en cada momento, por sus consejos, valores y la motivación de seguir adelante en mi formación académica ya que ellos son mi ejemplo a seguir y gracias sobre todo por su amor incondicional. A mis hermanos Kathy y Giovanni, quienes han estado junto a mí y han compartido todos los momentos de mi vida.

### **VERÓNICA**

Dedicada a mis padres Wilson y Ángela, por compartir una etapa más de mi vida, por su gran esfuerzo, dedicación, por brindarme siempre la mejor educación y por la confianza que depositaron en mí.

A mi esposo Ángel Antonio que durante toda esta etapa ha estado conmigo apoyándome, ayudándome y siendo el soporte más importante que tengo.

A mis hijos, Luis Antonio y María Belén, por ser mi mayor orgullo y la fuerza para seguir siempre adelante.

A mis hermanos que con su amor y dedicación siempre confiaron y me ayudaron en todos los momentos de mi vida. A todos mis familiares cercanos que han visto cada paso de mi crecimiento personal.

**SORAYA**

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por darnos la vida, bendecirnos para llegar a concluir esta gran meta de realizarnos profesionalmente en una carrera de salud, la cual nos llena de satisfacción al poder ayudar y servir a otros.

A nuestros padres, quienes con su arduo trabajo han hecho de nosotras grandes personas y nos han dado el mejor regalo, que es nuestra educación.

Al Hospital de las Fuerzas Armadas N°1 de la ciudad de Quito, en especial al Dr. Galo Fousuo director del Laboratorio Clínico que hizo factible la realización de esta investigación.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, a la Escuela de Bioanálisis por ser el centro de formación durante estos cuatro años de carrera y a nuestra directora Mgtr. Delia Sosa, que nos ha brindado su apoyo tiempo y dedicación, en la elaboración de la disertación.

*Verónica y Soraya*

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN .....	ii
DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN .....	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS .....	vi
ÍNDICE DE TABLAS .....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	ix
INDICE DE ANEXOS .....	x
ABREVIATURAS .....	xi
RESUMEN .....	xii
ABSTRACT .....	xiii
INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 JUSTIFICACIÓN .....	2
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	4
1.3 OBJETIVOS .....	6
1.3.1 Objetivo General .....	6
1.3.2 Objetivos Específicos .....	6
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>7</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>7</b>
2.1 ANTECEDENTES.....	7
2.2 ARTRITIS REUMATOIDE.....	9
2.2.1 Definición .....	9
2.2.2 Epidemiología .....	9
2.2.3 Fisiopatología de la Enfermedad.....	10
2.2.4 Manifestaciones Clínicas.....	14
2.2.5 Consideraciones Genéticas.....	15
2.2.6 Factores Ambientales.....	15
2.2.7 Diagnóstico .....	16
2.2.8 Relación de los autoanticuerpos con la fisiopatología de la AR.....	17
2.2.9 Residuos citrulinados .....	19
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>20</b>
<b>PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO.....</b>	<b>20</b>
3.1 TIPO DE ESTUDIO .....	20
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	20
3.2.1 Tamaño de la muestra .....	21
3.2.2 Método de muestreo .....	22
3.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	22
3.4 RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	25
3.4.1 Recolección de Datos .....	25
3.4.2 Validación de Registros.....	25
3.4.3 Procesamiento de la Información – Base de datos.....	25
3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.....	25

<b>CAPÍTULO IV</b> .....	27
<b>RESULTADOS</b> .....	27
4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA .....	27
4.1.1 Distribución de la muestra por género y edad .....	28
4.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	30
4.3 ANÁLISIS DE CONCORDANCIA .....	32
<b>CAPÍTULO V</b> .....	34
<b>DISCUSIÓN</b> .....	34
<b>CONCLUSIONES</b> .....	37
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	39
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	40
<b>ANEXOS</b> .....	42

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de clasificación ACR-EULAR 2010 .....	17
Tabla 2. Operacionalización de variables.....	24
Tabla 3. Estadística descriptiva por edad.....	29
Tabla 4. Estadística descriptiva de parámetros inmunológicos .....	30
Tabla 5. Distribución de las pruebas diagnósticas de acuerdo al género. ....	32
Tabla 6. Relación entre los anticuerpos Anti-CCP y el FR. ....	32
Tabla 7. Índice de concordancia de las pruebas diagnósticas.....	33
Tabla 8. Formato Base de Datos – Microsoft Excel 2010.....	47
Tabla 9. Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov – Factor Reumatoide .....	51
Tabla 10. Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov – Anti-CCP .....	51
Tabla 11. Prueba $X^2$ – Análisis de concordancia.....	52

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismo fisiopatológicos de la inflamación y la destrucción articular.....	13
Figura 2: Hinchazón de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales .....	14
Figura 3: Citrulinización de residuos de arginina.....	18
Figura 4: Obtención de la muestra.....	21
Figura 5: Distribución de la muestra de acuerdo al género .....	28
Figura 6: Porcentaje de la muestra por rangos de edad.....	30
Figura 7: Diagrama de cajas – parámetros inmunológicos.....	31

## INDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Certificado pacientes sin medicación .....	43
Anexo 2: Carta de Autorización – uso de datos .....	44
Anexo 3: Documento de Confidencialidad .....	45
Anexo 4: Base de Datos – Microsoft Excel 2010.....	47
Anexo 5: Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smornor .....	51
Anexo 6: Prueba $X^2$ – Análisis de concordancia.....	52

## ABREVIATURAS

**AR:** Artritis Reumatoide

**FR:** Factor Reumatoide

**Anti-CCP:** Anticuerpo Anti-péptido cíclicos citrulinados

**INEC:** Instituto Nacional de Estadística y Censos

**ACR:** Colegio Americano de Reumatología

**DX:** Dignóstico

**EULAR:** European League Against Rheumatism

**VPP:** Valor Predictivo Positivo

**TNF $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral

**APC:** Células Presentadoras de Antígeno

**TRL:** Receptor de Linfocitos T

**APF:** Factor Perinuclear

**PAD:** Peptidil arginine desaminasa

**LES:** Lupus Eritematoso Sistemático

**FS:** Fibroblastos Sinoviales

**Wnt:** Precursor de Osteoblastos

**RANKL:** ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B

**RANK:** receptor activador del factor nuclear  $\kappa$  B

**OPG:** Osteoprotegerina

**Ig G:** Inmunoglobulina G

**Ig M:** Inmunoglobulina M

**MHC:** complejo mayor de histocompatibilidad

**M-CSF:** factor estimulante de colonias de macrófagos

**SPSS:** programa estadístico informático

## RESUMEN

“IMPORTANCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CITRULINADOS CÍCLICOS EN PACIENTES DE 25 – 65 AÑOS CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS FUERZAS ARMADAS N°1, 2012”

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistemática crónica con gran morbilidad y mortalidad. La prevalencia es de alrededor de 0.5% a 1% en la población mundial. Su curso altamente variable e impredecible es una de las razones para la búsqueda de factores diagnósticos y pronósticos que se han dado durante los últimos años. Además se ha demostrado en diversos estudios que la intervención terapéutica temprana reduce la actividad y progresión de la enfermedad. Debido a estos aspectos el diagnóstico temprano de la enfermedad es de gran importancia para conseguir el mayor beneficio terapéutico.

**Objetivo general:** Determinar la utilidad de los anticuerpos Antipéptidos Citruinados Cíclicos (Anti-CCP) en el diagnóstico clínico de artritis reumatoide.

**Muestra, materiales y métodos:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas y se evaluó el nivel de concordancia al comparar los resultados de la determinación del Anti-CCP y FR en 134 datos de pacientes con diagnóstico de AR de ambos géneros, que fueron atendidos en el laboratorio clínico del Hospital de las Fuerzas Armadas N°1 de Quito en los meses de octubre a diciembre del año 2012. Con la información de las variables se trabajó la estadística descriptiva, la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov ( $\alpha= 0,05$ ) y la relación de variables con la prueba  $X^2$  ( $\alpha = 0,05$ ) y el índice Kappa de Kohen ( $\alpha= 0,05$ ).

**Resultados:** Se estudiaron a 93 mujeres y 41 varones, con una edad media de 48,49 años. Se determinó que la proporción de mujeres/varones fue de 2,3:1 y el predominio de la AR se presenta en mayor porcentaje en el rango de edad de 56-65 (35.1%). El análisis de las pruebas diagnósticas Anti-CCP y FR arrojó una distribución no paramétrica con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $p=0,000$ ). El análisis de concordancia señaló un porcentaje bajo 31.3% entre el diagnóstico clínico de AR y los resultados positivos para Anti-CCP. Sin embargo reveló una asociación estadísticamente significativa entre positivos para Anti-CCP y positividad para FR (Test de  $X^2$ ,  $p<0.05$ ), lo que incrementó el de riesgo de AR para el género femenino (4:1) mejorando la proporción de enfermos dentro del grupo de verdaderos positivos.

**Conclusiones y Recomendaciones:** Los resultados del estudio indican que la determinación de las pruebas diagnósticas Anti-CCP y FR se convierten en herramienta de utilidad clínica para la clasificación de AR temprana. Se recomienda realizar un estudio de casos y controles en donde se cuente con un grupo de pacientes con AR y un grupo control, al igual que se debe considerar el tiempo de evolución de la enfermedad, el tratamiento y la presencia de otras patologías para determinar si la correlación entre las pruebas diagnósticas y el diagnóstico clínico de AR incrementa, al igual que la utilidad de las pruebas diagnósticas.

**Palabras Claves:** Anticuerpos, Factor Reumatoide (FR), Antipéptido Citrulinado Cíclico (Anti-CCP), Artritis Reumatoide, Diagnóstico Clínico

## ABSTRACT

"IMPORTANCE OF CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODIES IN PATIENTS OF 25-65 YEARS OLD DIAGNOSED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AT CLINICAL SPECIALTY HOSPITAL OF ARMED FORCES NO. 1, 2012"

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease with high morbidity and mortality. The prevalence is about 0.5 % to 1 % in the world population. Its course is highly variable and unpredictable; this is one of the reasons for finding diagnostic and prognostic factors which have occurred in recent years. It has also been shown in several studies that early therapeutic intervention reduces activity and disease progression. Because of these aspects early diagnosis of the disease is of great importance to achieve the greatest therapeutic benefit.

**Objective:** To determine the usefulness of cyclic citrullinated peptide antibodies (Anti -CCP) in the clinical diagnosis of rheumatoid arthritis.

**Sample, materials and methods:** Descriptive, transversal and retrospective study. A study of diagnostic tests was performed and the level of agreement was assessed by comparing the results of the determination of Anti -CCP and RF in 134 data from patients diagnosed with RA of both genders, who were seen in the clinical laboratory of the Hospital No. 1 of the Armed Forces of Quito in the months from October to December 2012. With the information of the variables the descriptive statistics were worked, normality test of Kolmogorov - Smirnov ( $\alpha=0.05$ ) and the ratio of variables with  $X^2$  test ( $\alpha=0.05$ ) and the Kappa index Kohen ( $\alpha=0.05$ )

**Results:** We studied 93 women and 41 men with an average age of 48.49 years. It was determined that the proportion of female / male was 2.3:1 and the prevalence of RA is presented in greater proportion in the 56-65 age range (35.1%). Analysis of diagnostic tests and FR Anti -CCP showed a non-normal distribution with the Kolmogorov - Smirnov ( $p=0.000$ ). Agreement analysis indicated a low percentage 31.3 % between clinical diagnosis of RA and the positive results for Anti-CCP. However it revealed a statistically significant association between positive anti-CCP and positivity for FR ( $X^2$  test,  $p<0.05$ ), increasing the risk of AR for females (4:1) improving the proportion of patients in group of true positives.

**Conclusions and Recommendations:** The results indicate that the determinations of diagnostic tests FR and Anti -CCP become a clinically useful tool for classifying early RA. It is recommended that a study of cases and controls where you have a group of RA patients and a control group, as well as to consider the time evolution of the disease, the treatment and the presence of other conditions to determine if the correlation between the diagnostic tests and the clinical diagnosis of RA increases, as the utility of the diagnostic tests.

**Keywords:** Antibodies, Rheumatoid factor (RF), Cyclic citrullinated -peptide (Anti -CCP), Rheumatoid Arthritis, Clinical Diagnostics.

## INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistemática, crónica que produce la inflamación en la membrana sinovial de las articulaciones, lo que conlleva a la destrucción del hueso, cartílago e incapacidad funcional; afecta al 0.5 a 1% de la población adulta mundial. (Shah & Clair, 2016)

El diagnóstico temprano de la AR es importante, no sólo porque una proporción significativa de los pacientes desarrolla daño articular irreversible poco después de la aparición de la enfermedad, sino también por los riesgos asociados con su tratamiento. (González Arboleda, Rueda, González Buriticá, & Salcedo, 2013)

En términos generales el diagnóstico clínico de AR se basa en gran medida en los signos y síntomas de la artritis inflamatoria crónica, los resultados de los análisis de laboratorio y estudios radiográficos. En el año 2010, se revisaron los criterios de clasificación de la AR del ACR de 1987 con la finalidad de establecer el diagnóstico temprano. La aplicación de los criterios genera una calificación de 0 a 10 y la puntuación  $\geq 6$  cumple con las exigencias para definir AR. Además, se incluyen una prueba positiva de anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (Anti-CCP) que otorga mayor especificidad para el diagnóstico de la enfermedad en comparación con la prueba positiva de factor reumatoide (FR) (Shah & Clair, 2016)

En nuestro país son muy pocos los estudios sobre los anticuerpos Anti-CCP y su relación AR. Por otro lado, a nivel nacional son muy pocos los laboratorios clínicos que ofrecen la prueba de Anti-CCP, esto debido a que en la actualidad el uso de esta determinación no es muy común por parte de los médicos tratantes de este tipo de pacientes. Sin embargo, los fabricantes de reactivos, para diagnósticos *in vitro* han desarrollado desde hace algunos años técnicas que se caracterizan por tener una alta especificidad y sensibilidad, lo que fortalece el diagnóstico clínico de la enfermedad.

Considerando estos antecedentes se plantea la presente investigación, que se centran en la utilidad de los Anti-CCP y su relación con el diagnóstico clínico de AR y se espera que los hallazgos obtenidos de este estudio sirva para que los médicos tratantes se interesen en el valor de la determinación de Anti-CCP como indicador temprano de AR.

El presente trabajo se presenta en cinco capítulos, el primer capítulo trata los aspectos preliminares del estudio incluyendo los objetivos de la investigación. El capítulo dos resume el estado actual del conocimiento sobre la AR y su relación con los anticuerpos Anti-CCP. El capítulo tres expone el marco metodológico detallando la población, muestra, variables estudiadas y los procedimientos para la recolección y el análisis estadístico de la información. En el capítulo cuatro se sintetizan los resultados obtenidos en este estudio resaltando los hallazgos más destacados del análisis estadístico. En el capítulo cinco se realiza la comparación respectiva de los resultados del presente estudio con aquellos discutidos en la literatura académica y su explicación en el marco del contexto teórico, por último se presentan las conclusiones con una interpretación de forma sintética para dar respuesta al problema, objetivos planteados así como las recomendaciones que surgieron de la investigación.

## **1.1 JUSTIFICACIÓN**

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad que está asociada significativamente con la pérdida de la función física lo que ocasiona un grave

sufrimiento en la persona que la padece, con discapacidad y pérdida de la calidad de vida, puede presentarse a cualquier edad predominando mayormente entre los 25 y 55 años. (Shah & Clair, 2016)

A nivel nacional es necesario determinar el porcentaje de personas que padece esta enfermedad, ya que en los últimos años la prevalencia de enfermedades crónicas inflamatorias esta en aumento, entre ellas la Artritis Reumatoide, una enfermedad degenerativa cuya evolución genera un gran impacto en la vida del paciente y aunque no cause mortalidad a corto plazo, provoca deterioro de la calidad de vida generando un costo económico y social importante. (Sociedad Ecuatoriana de Reumatología, 2010)

En nuestro país no existen estudios donde se determine la utilidad e importancia de los Anti-CCP como prueba para el diagnóstico temprano de AR, ni sobre la relación existente entre el FR. Considerando estos antecedentes se presenta la siguiente investigación, la cual se centra en determinar la importancia de la cuantificación de los niveles séricos de los Anti-CCP y por lo tanto, sugerir la utilización de los mismos para el diagnóstico temprano de la enfermedad lo que beneficiaría a un gran número de pacientes que presentan signos y síntomas compatibles con la AR, los cuales, podrían recibir un tratamiento oportuno y de esta manera impedir la progresión de la enfermedad.

Por lo mencionado anteriormente el presente trabajo busca apoyar con información enfocada en la utilidad de los anticuerpos Anti-CCP y su relación con el diagnóstico clínico de AR, de tal manera que los especialistas dispongan de una herramienta adicional que junto con los síntomas y signos de la enfermedad pueden brindar una guía más completa para el tratamiento y seguimiento del paciente con AR.

Los resultados de la presente investigación darán la oportunidad de plantear nuevos estudios en los que se evalúen la utilidad de las pruebas diagnósticas asociándolos a otros parámetros inmunológicos para aportar nuevas formas para la solución al problema.

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Artritis Reumatoide es la enfermedad más frecuente de las enfermedades crónicas autoinmunes sistémicas, afecta fundamentalmente a las grandes y pequeñas articulaciones de todo el cuerpo de manera simétrica, produciendo una inflamación del tejido sinovial. Constituye un desorden de alta prevalencia dentro de las enfermedades músculos esqueléticos causando invalidez progresiva. Las personas que la padecen presentan dolor, rigidez, hinchazón y limitación en la movilidad y función de diversas articulaciones periféricas. (Shah & Clair, 2016)

A pesar del alto impacto que provoca, las causas que desencadenan la AR y los mecanismos fisiopatológicos que lo controlan aún no se conocen con profundidad, esto ocasiona que los costos socioeconómicos de la AR sean elevados, ya que la mayoría de los pacientes requieren tratamiento continuo para retardar o frenar la progresión de la enfermedad.

Un factor problemático en nuestro país es que la AR no se diagnostica precozmente, ya sea por la falta de información, el desinterés, como también por falsos diagnósticos los cuales reciben tratamientos continuos innecesarios que retrasan un manejo adecuado de la enfermedad y pueden modificar su curso. Por todas estas razones la AR debe ser considerada de tipo catastrófico por tratarse de una enfermedad incapacitante y de alto impacto en el individuo, en su familia y la comunidad, como tal debería ser incluida en los proyectos creados por las respectivas autoridades de salud en nuestro país. (Sociedad Ecuatoriana de Reumatología, 2010)

De acuerdo a la OMS por cada 100.000 habitantes se necesita un especialista en Reumatología, por lo tanto, el Ecuador requeriría de aproximadamente 152 reumatólogos, cifra que al parecer tomará mucho tiempo en conseguirse sabiendo que en la actualidad apenas se cuenta con 42 especialistas. Aunque la cobertura de la demanda de médicos especializados en su tratamiento no es precisamente la mejor solución para enfrentar una patología que a su tiempo deja sus secuelas,

sí lo es el interés que sólo el especialista puede invertir para evaluar adecuadamente la enfermedad, llegar a un diagnóstico correcto e instalar un tratamiento beneficioso como recomienda el ejercicio médico actual. (Sociedad Ecuatoriana de Reumatología, 2010)

En el Ecuador son pocas las publicaciones sobre los valores de Anti-CCP y el riesgo de sufrir artritis reumatoide, la mayoría se enfocan en investigar las concentraciones del factor reumatoide y determinar si es adecuado o efectivo en el diagnóstico de la artritis reumatoide.

En torno a esta problemática nace el presente estudio en el que se plantean algunas interrogantes sobre los niveles de Anti-CCP séricos en pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide.

- ¿Qué utilidad clínica tienen los niveles séricos de Anti-CCP en el diagnóstico clínico de artritis reumatoide?
- ¿Qué relación y qué grado de asociación existe entre la artritis reumatoide y el género del paciente?
- ¿Qué relación existe entre la artritis reumatoide y la edad del paciente?
- ¿Existe diferencia significativa respecto del porcentaje de artritis reumatoide entre ambas pruebas diagnósticas?
- ¿Qué relación existe entre los niveles de Anti-CCP en sangre y la probabilidad de padecer artritis reumatoide?

## **1.3 OBJETIVOS**

### **1.3.1 Objetivo General**

- Determinar la utilidad de los Anticuerpos Antipéptidos Citrulinado Cíclico (Anti-CCP) en pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide.

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Establecer el porcentaje de artritis reumatoide de acuerdo a género y edad.
- Determinar la relación y el grado de concordancia que existe entre la artritis reumatoide y el género del paciente.
- Evaluar los niveles de Anti-CCP y FR en el diagnóstico clínico de artritis reumatoide.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 ANTECEDENTES**

A nivel mundial, desde hace varios años se han realizado investigaciones en las que se relaciona a los anticuerpos Anti-CCP y al FR con el riesgo de presentar AR. A continuación se exponen algunas de las conclusiones de las investigaciones realizadas en este campo:

- En Medellín Colombia se realizó un estudio acerca de la frecuencia de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y factor reumatoide en 246 pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas, concluyendo que se debe tener presente la posibilidad de positividad para factor reumatoide y antipéptidos cíclicos citrulinados en otras enfermedades diferentes a la artritis reumatoide y en personas sanas; especialmente para el primero. (Muñoz-Grangales, Muñoz, Díaz, & Ramírez, 2014)
- En el estudio realizado por (González Arboleda, Rueda, González Buriticá, & Salcedo, 2013) evaluaron las características operativas de los anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado y factor reumatoide en 68 pacientes con

artritis reumatoide y 68 con patologías ortopédicas. Los resultados de las características operativas de las dos pruebas mostraron que el anti-PCC presentó mayor sensibilidad, especificidad y VPP que el FR, además que cuando se combinan las dos pruebas se complementan, mejorando la proporción de enfermos dentro del grupo de verdaderos positivos y la proporción de sanos dentro del grupo de los verdaderos negativos. También señalaron que la determinación del anticuerpo anti-CCP supone una herramienta esencial en el diagnóstico temprano de la artritis reumatoide y debe formar parte del catálogo de prestación de servicios de cualquier laboratorio, así como considerarse en el plan obligatorio de salud para el diagnóstico de la AR.

- En el artículo publicado por (Zavala-Cerna, Salazar-Páramo, & Nava, 2009) hacen referencia a un nuevo modelo para entender la fisiopatología de la artritis y se cuestiona ¿cuál proceso del fenómeno de tolerancia es el afectado? en la que señalan el escape de los mecanismos de control inmunológico y el sentido de la pérdida de tolerancia.
- En la publicación realizada por (Sohn, et al., 2009) analizaron una muestra de 149 pacientes (75,3% mujeres y 24,7% varones) y concluyeron que no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de cribaje entre los anticuerpos Anti-CCP de las dos generaciones para el diagnóstico de AR, además indicaron que ambos demostraban una sensibilidad superior con respecto al FR.
- En un estudio realizado por (Verpoort, et al., 2006), se demostró la presencia de Anti-CCP de clase IgM, de forma continua, durante el curso de la AR, esto indica que durante la enfermedad existe un reclutamiento activo de nuevas células B a la respuesta inmune originalmente montada; reflejando así una continua reactivación y la persistencia del antígeno desencadenante de la producción de anticuerpos contra residuos citrulinados.

- En la investigación de (Van der Helm-van, Verpoort, Breedveld, Toes, & Huizinga, 2005) analizaron a 454 pacientes con AR, de los cuales 228 pacientes presentaron positividad a los anticuerpos Anti-CCP y 226 dieron resultados negativos para los anticuerpos Anti-CCP, la conclusión obtenida fue que el fenotipo de los pacientes con AR con o sin anticuerpos Anti-CCP era similar con respecto al cuadro clínico pero diferían con respecto al curso de la enfermedad.

## **2.2 ARTRITIS REUMATOIDE**

### **2.2.1 Definición**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen desconocido que se caracteriza por poliartritis simétrica y periférica, suele ocasionar daño articular y discapacidad física. Constituye un trastorno de orden general (sistémico) por lo que se acompaña de diversas manifestaciones extraarticulares, como fatiga, nódulos subcutáneos, afección pulmonar, pericarditis, neuropatía periférica, vasculitis y anomalías hematológicas. (Shah & Clair, 2016)

### **2.2.2 Epidemiología**

La AR a escala mundial tiene una prevalencia de 0.5% a 1% en la mayoría de población adulta mundial, afecta con mayor frecuencia a mujeres que a varones, con proporción de 2 a 3:1 (González Arboleda, Rueda, González Buriticá, & Salcedo, 2013) y con una incidencia entre los 25 y los 55 años de vida, llegando a estabilizarse hasta los 75 años. Según datos del grupo Latinoamericano de estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR), la prevalencia es entre 0.4 y 1% de la población de América Latina y en esta región es mucho más común en mujeres que en varones, con una relación de 8:1 (Sanchez, 2012).

Debido a la gran preponderancia del género femenino (Shah & Clair, 2016) señalan que se han planteado algunas investigaciones en las cuales indican la posible participación de los estrógenos en la patogenia de la enfermedad, por ejemplo: los estrógenos estimulan la producción del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), una citoquina importante en la AR.

### **2.2.3 Fisiopatología de la Enfermedad**

La AR se caracteriza por una alteración a la respuesta inmune con presencia de inflamación crónica y producción de anticuerpos. En el año de 1997 Weyand y Goronzy propusieron un nuevo modelo hipotético para comprender la fisiopatología de la AR, el cual integra factores genéticos, ambientales e inmunitarios que originan disregulación del sistema inmunitario y una transgresión de la autotolerancia sobretodo en la fase preclínica ya que existe aparición de autoanticuerpos como los de FR y los del Anti-CCP en el suero del paciente mucho antes de que se manifiesten la enfermedad clínica. (Shah & Clair, 2016)

#### ***2.2.3.1 Mecanismos fisiopatológicos de la inflamación y la destrucción articular.***

La predisposición genética junto con factores del entorno pueden inducir la aparición de artritis reumatoide (AR) con activación ulterior de linfocitos T de la membrana sinovial induciendo una respuesta inflamatoria crónica. En primera etapa, el huésped se ve expuesto a un gran número de antígenos secundario a daño en tejido sinovial lo que induce a que se desarrolle un tipo de respuesta por parte de los linfocitos T.

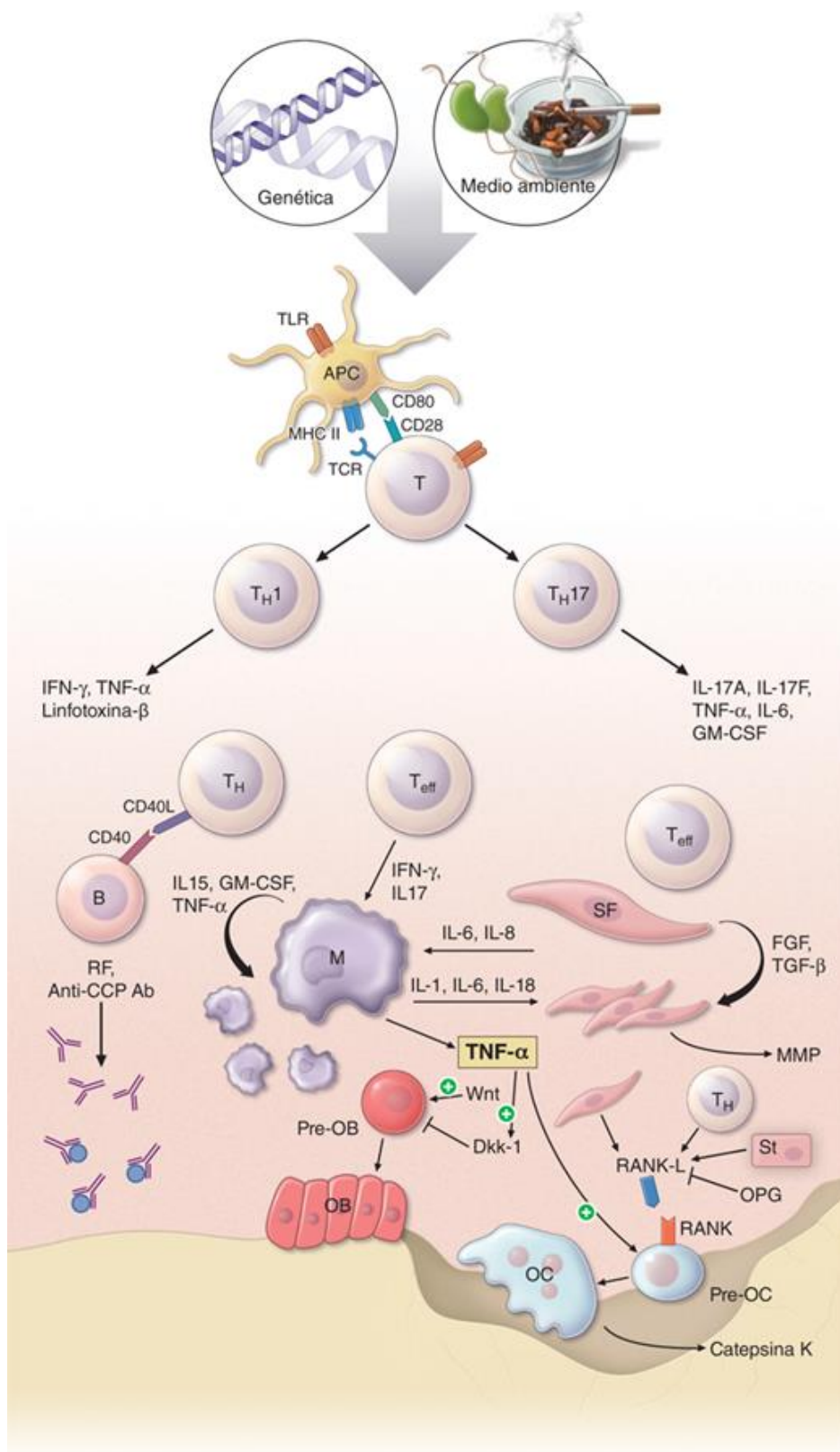
En una segunda etapa se origina la respuesta autoinmune en donde los linfocitos T CD4+ (auto-reactivos), originan una respuesta inmune contra estos antígenos y origina todo un proceso inflamatorio alrededor. (Zavala-Cerna, Salazar-Páramo, & Nava, 2009)

Según (Shah & Clair, 2016) el proceso fisiopatológicos de la inflamación y la destrucción articular se da de la siguiente manera:

1. La unión del receptor del linfocito T al péptido por intervención de células presentadoras de antígeno (APC), gracias a interacciones entre el receptor de linfocitos T (TRL) y el antígeno del péptido de complejo de histocompatibilidad de clase II (MHC). El epítipo compartido en las moléculas de MHC-II constituye un factor de riesgo de AR ya que estimula todavía más la activación de APC dentro de la articulación.
2. La unión de CD28a CD80/86 en las células presentadoras de antígeno.
3. Los linfocitos T CD4+ sinoviales se diferencian en linfocitos T<sub>H1</sub> y T<sub>H17</sub> y cada uno tiene características propias de citocinas.
4. Los linfocitos T<sub>H</sub> CD4+ activan los linfocitos B y, de ellos, algunos están destinados a diferenciarse en plasmocitos productores de autoanticuerpos, complejos inmunitarios, posiblemente compuestos de factores reumatoides (RF) y anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (CCP) que pueden formarse dentro de la articulación y activar la vía del complemento y amplificar la inflamación.
5. Los linfocitos efectores T estimulan a los macrófagos sinoviales (M) y los fibroblastos (SF) para secretar mediadores proinflamatorios, entre los cuales está el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y este último factor incrementa el número de moléculas de adherencia en las células endoteliales y así induce la penetración de leucocitos en la articulación. También estimula la producción de otros mediadores inflamatorios, como la interleucina 1 (IL-1), IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).
6. El TNF- $\alpha$  también tiene una función decisiva para regular el equilibrio entre la osteólisis y la osteogénesis; incrementa la expresión dickkopf-1 (DKK-1) para después internalizar los receptores de Wnt en precursores de osteoblastos.

7. Wnt es un mediador soluble que induce la osteoblastogénesis y la formación de hueso. En la artritis reumatoide, queda inhibida la formación de hueso a través de la vía de Wnt tal vez por la acción de las mayores concentraciones de DKK-1.
8. El TNF- $\alpha$ , además de impedir la formación de hueso, estimula la osteoclastogénesis. Sin embargo, por sí mismo no basta para inducir la diferenciación de precursores de osteoclastos (Pre-OC) hasta llegar a osteoclastos activados capaces de erosionar el hueso.
9. La diferenciación en osteoclastos obliga a contar con el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el activador de receptor del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) que se une a RANK en la superficie de Pre-OC. El activador de receptor de ligando del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) dentro de la articulación proviene más bien de células de estroma, fibroblastos sinoviales y linfocitos T.
10. La osteoprotegerina (OPG) actúa como un receptor “simulado” de RANKL y con ello inhibe la osteoclastogénesis y la osteólisis. FGF, factor fibroblástico de crecimiento; IFN, interferón; TGF, factor transformador de crecimiento; Ab, anticuerpos. (Figura 1)

**Figura 1:** Mecanismo fisiopatológicos de la inflamación y la destrucción articular



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com  
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Fuente: (Kasper, et al., 2016)

#### 2.2.4 Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones iniciales típicas de la AR se presentan como consecuencia de la inflamación de las articulaciones, tendones y bolsas sinoviales. Alrededor del 65% de los pacientes comienzan con síntomas como astenia y dolor músculo esquelético, hasta que se evidencia la sinovitis. (Fortune, Paulos, & Liendo, 2010) Las primeras articulaciones en ser afectadas son las pequeñas de manos y pies y se caracterizan por rigidez matinal temprana. La afectación articular puede ser: monoarticular, oligoarticular (cuatro articulaciones o menos), o poliarticular (más de cinco articulaciones), por lo común en una distribución simétrica. Una vez establecida la AR, las articulaciones más afectadas suelen ser las del carpo, las metacarpofalángicas (MCP) y las interfalángicas proximales (PIP). El signo definitivo de AR es la tenosinovitis de tendones flexores, lo que disminuye el arco de movimiento y hace que los dedos asuman postura de contractura. (Figura 2) Entre las afectaciones extraarticulares más observadas están nódulos subcutáneos, síndrome de Sjögren secundario, nódulos pulmonares y anemia. (Shah & Clair, 2016)

**Figura 2:** Hinchazón de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales



Fuente: (Kasper, et al., 2016)

### 2.2.5 Consideraciones Genéticas

Diversos estudios han demostrado que los factores genéticos contribuyen a la aparición e intensidad de la AR, siendo el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) el de mayor riesgo. Según (van Gaalen, et al., 2004) existe una fuerte correlación entre la presencia de AR y algunos alelos del HLA-DR. Los alelos HLA-DRB1\*0401 y HLA-DRB1\*0404 (que codifican para la molécula DR4dw4) son los más comúnmente encontrados y su presencia se asocia con una enfermedad más severa y con alta mortalidad. Estas moléculas del HLA-DR, comparten una secuencia común en la tercera región hipervariable (epítotope compartido), por lo cual el riesgo a padecer la enfermedad es de 2-17 veces más alto en hermanos de individuos afectados. (Zavala-Cerna, Salazar-Páramo, & Nava, 2009)

### 2.2.6 Factores Ambientales

En la patogenia de la AR intervienen diversos factores ambientales, siendo el tabaquismo el confiere un riesgo elevado para la aparición de la enfermedad. Las mujeres que fuman cigarrillo tienen un riesgo de casi 2.5 veces mayor, de presentar AR. Un gemelo que fuma está expuesto a un riesgo significativamente mayor de AR que su gemelo monocigótico que no lo hace. En estos pacientes es común encontrar niveles elevados de FR y de anticuerpos Anti-CCP. (Shah & Clair, 2016)

Algunos virus y bacterias han sido propuestos como agentes causales de la AR o que aumentan la predisposición a padecerla. Entre estos se incluyen el EBV (del inglés, "*Epstein-Barr virus*"), *Parvovirus B19*, *Lentivirus*, el Virus de la Hepatitis C y bacterias como *Mycobacterium tuberculosis* (Mt), *Proteus mirabilis*, *Mycoplasma proteus*, *Yersinia enterocolitica* y *Porphyromonas gingivalis*. (Vassilopoulos & Calabrese, 2008)

### 2.2.7 Diagnóstico

El diagnóstico de AR se basa en gran medida en los signos y síntomas de la artritis inflamatoria crónica, en los resultados de análisis de laboratorio y estudios radiográficos que aportan información complementaria importante.

En el año 2010 el *American College of Rheumatology* (ACR) y la *European League Against Rheumatism* (EULAR) revisaron los criterios de clasificación de la AR del ACR de 1987 con la finalidad de esclarecer el diagnóstico temprano y así introducir tempranamente el tratamiento.

Los nuevos criterios de clasificación difieren en algunos puntos de los antiguos. Incluyen una prueba positiva de anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (Anti-CCP) que conlleva a mayor especificidad para el diagnóstico de la enfermedad en comparación con la prueba positiva de factor reumatoide (FR) y no toman en consideración si el paciente muestra nódulos reumáticos o daño articular en imágenes radiográficas, porque dichos datos rara vez se producen en la etapa inicial.

Es importante destacar que los nuevos criterios del ACR-EULAR de 2010 son “criterios de clasificación” y permiten diferenciar a pacientes en la etapa inicial de la enfermedad, con gran probabilidad de evolucionar y llegar a la etapa crónica. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Criterios de clasificación ACR-EULAR 2010

<b>Criterios de clasificación de la artritis reumatoide</b>		<b>Puntuación</b>
<b>Afectación de articulaciones</b>	Una articulación grande (hombro, codo, cadera, rodilla o tobillo)	0
	2-10 articulaciones grandes	1
	1-3 articulaciones pequeñas (MCP, PIP, IP del pulgar, MTP, carpos)	2
	4-10 articulaciones pequeñas	3
	>10 articulaciones (como mínimo 1 articulación pequeña)	5
	Negatividad de RF y de ACPA	0
<b>Análisis serológicos</b>	Nivel positivo bajo de RF o de anticuerpos contra CCP (=3 veces el ULN)	2
	Positividad grande de RF o de anticuerpos contra CCP (>3 veces el ULN)	3
<b>Reactivos de fase aguda</b>	CRP y ESR normales	0
	CRP y ESR anormales	1
<b>Duración de los síntomas</b>	<6 semanas	0
	≥6 semanas	1

**Nota:** Los criterios presentes intentan clasificar a los pacientes recién diagnosticados que tienen como mínimo una articulación con sinovitis clínica definida que no se puede explicar por otra enfermedad. La clasificación >6 cumple con las condiciones para declarar el cuadro como AR definida.

**Abreviaturas:** ACPA, anticuerpos contra péptidos citrulinados; CCP, péptidos citrulinados cíclicos; CRP, proteína C reactiva; ESR, velocidad de eritosedimentación; IP, articulación interfalángica; MCP, articulación metacarpofalángica; MTP, articulación metatarsofalángica; PIP, articulación interfalángica proximal; RF factor reumatoide; ULN, límite normal alto

**Fuente:** (Kasper, et al., 2016)

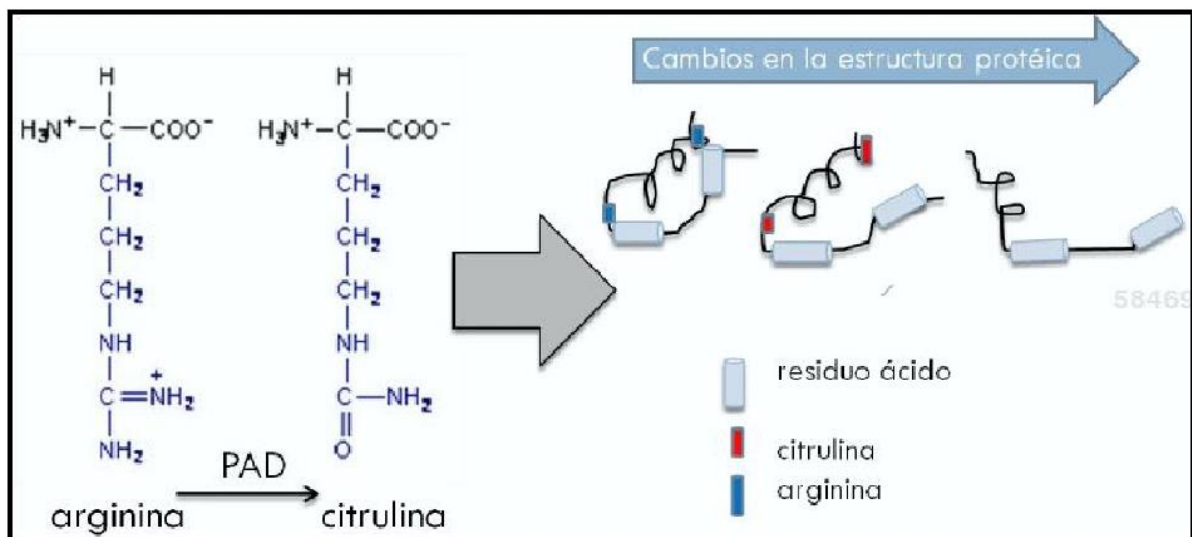
### 2.2.8 Relación de los autoanticuerpos con la fisiopatología de la AR

La AR se caracteriza por la presencia de varios tipos de autoanticuerpos esto puede deberse a la presencia de estructuras similares a centros germinales ectópicos, localizados en la membrana sinovial inflamada. Esta característica sugiere la presencia, activación, diferenciación y producción local de anticuerpos por células B. La unión directa de dichos anticuerpos a sus antígenos, la formación de complejos inmunes, depósito y activación del complemento y receptores Fc, producción de factores quimiotácticos y reclutamiento de

polimorfonucleares que participan en la reacción inflamatoria mediante la producción de proteasas que ocasionan daño tisular. (Zavala-Cerna, Salazar-Páramo, & Nava, 2009)

El Factor Reumatoide (FR), el cual es un autoanticuerpo dirigido contra la porción Fc de las moléculas IgG, aunque éste no es específico de la enfermedad se utiliza rutinariamente para la clasificación de AR. Otra clase de anticuerpos son los anticuerpos contra péptido citrulinado cíclico (Anti-CCP), los cuales alcanzan una especificidad del 98% y sensibilidad de 80%. Estos anticuerpos Anti-CCP, pertenecen a la familia de autoanticuerpos contra el factor perinuclear (APF) (Valladares, et al., 2003). El epítipo de este grupo de anticuerpos son los residuos en los que la arginina es convertida por peptidil arginina desaminasa (PAD) a un producto citrulinado mediante modificaciones postraduccionales. De ahí que a este grupo de autoanticuerpos se les conozca como anticuerpos contra proteínas citrulinadas. Esto indica que la citrulinización de proteínas y producción de anticuerpos, son procesos tempranos implicados en el desarrollo de AR (Figura 3)

**Figura 3:** Citrulinización de residuos de arginina



**Fuente:** (Zavala-Cerna, Salazar-Páramo, & Nava, 2009)

En un estudio realizado por (Verpoort, et al., 2006), se demostró la presencia de Anti-CCP de clase IgM, de forma continua, durante el curso de la AR, esto indica

que durante la enfermedad existe un reclutamiento activo de nuevas células B a la respuesta inmune originalmente montada; reflejando así una continua reactivación y la persistencia del antígeno desencadenante de la producción de anticuerpos contra residuos citrulinados.

Según (Zavala-Cerna, Salazar-Páramo, & Nava, 2009) existen dos posibles explicaciones para la participación de estos anticuerpos en la patogénesis de AR:

- La primera es que, secundario a un aumento en la cantidad de antígenos citrulinados específicos en AR, se origina una respuesta inmune específica y por ende la producción de anticuerpos específicos. Sin embargo, la presencia de proteínas citrulinadas ha demostrado ser un fenómeno presente en cualquier tejido sinovial inflamado.
- La segunda posibilidad, es que los pacientes con AR pueden tener una respuesta humoral anormal hacia estas proteínas y producir en forma exagerada una gran cantidad de anticuerpos.

### **2.2.9 Residuos citrulinados**

Bajo condiciones normales sólo pocas proteínas contienen residuos citrulinados. Estos residuos citrulinados, deberán diferenciarse de la citrulina en forma libre, cuyo metabolismo inicia en intestino delgado, en donde se sintetiza y termina en riñón, donde es degradada. Esta citrulina es producida indistintamente de la citrulina en forma peptídica. La generación de citrulina en forma peptídica, es dependiente de las enzimas PAD, que como parte de modificaciones postraduccionales, convierten residuos de arginina básicos en residuos neutros de citrulina. (Zavala-Cerna, Salazar-Páramo, & Nava, 2009)

## **CAPÍTULO III**

### **PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio descriptivo, porque busca especificar la distribución de las variables en estudio; transversal, ya que se recolectaron los datos en un solo momento en el tiempo y retrospectivo porque parte de la información que existe en los registros médicos del área de reumatología del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1 entre los meses de octubre a diciembre del año 2012.

#### **3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

El número de pacientes que acudió al área de reumatología del Hospital de Especialidades de las fuerzas Armadas N°1 en el año 2012 fue de 3500.

La población diana estuvo conformada por 875 pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide de los meses de octubre a diciembre del año 2012. La población en estudio constituyó 205 pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide en edades comprendidas entre los 25-65 años de los meses de octubre a diciembre del año 2012.

### 3.2.1 Tamaño de la muestra

Partiendo de los 205 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión que se detallan más adelante se procedió al cálculo de la muestra, se utilizó la fórmula para tamaño muestral con población finita:

$$n = \frac{Z^2(p)(q)N}{(N)(E^2) + Z^2(p)(q)}$$
$$n = \frac{1.96^2(0.5)(0.5)(205)}{(205)(0.05^2) + 1.96^2(0.5)(0.5)}$$
$$n = 134$$

Donde:

Z= intervalo de confianza 95% (1.96)

p= proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio.

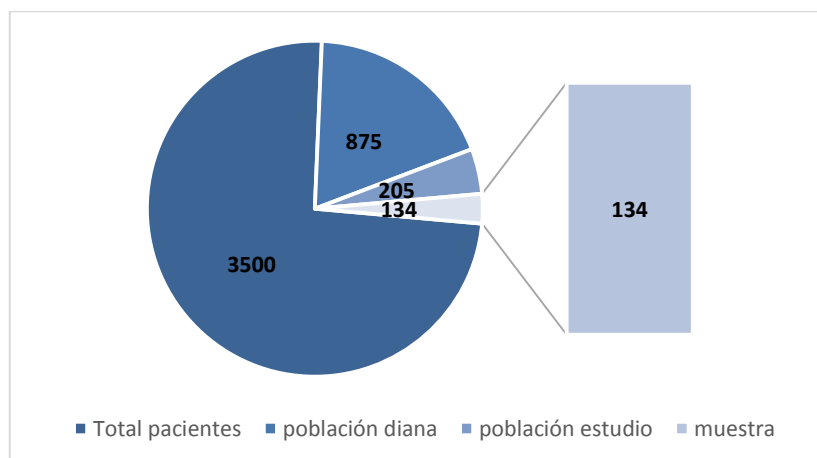
q= proporción de individuos que no poseen esa característica, es decir, es 1-p

N= total de población

E= error (0.05)

La muestra obtenida fue de 134 pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide en edades comprendidas entre 25-65 años de los meses de octubre a diciembre del año 2012. (Figura 4)

**Figura 4:** Obtención de la muestra



**Fuente:** Investigación

**Autor:** García V, Marcayata S.

### 3.2.2 Método de muestreo

El método de muestreo utilizado fue probabilístico aleatorio simple entre la población estudiada.

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre los 25 a 65 años.
- Diagnosticados clínicamente con Artritis Reumatoide (cumplieron con al menos cuatro criterios de diagnóstico de AR del *American College of Rheumatology* (ACR).
- Atendidos en el área de reumatología del Hospital de las Fuerzas Armadas N°1 y que asistieron al laboratorio de la institución fuente de información para la toma de los anticuerpos Anti-CCP y FR, en el año 2012.
- Que no reciban ningún tipo de tratamiento. (Anexo 1)

Criterios de exclusión:

- Pacientes atendidos en el área de reumatología por lesiones ortopédicas sin AR
- Paciente con otro tipo de enfermedad inmunológica como: Lupus Eritematoso Sistémico (LES), síndrome de Sjögren, hepatitis, mononucleosis y tuberculosis.

## 3.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

### *Variables independientes*

- **Edad:** Número de años cumplidos hasta el año 2012
- **Género:** Características fenotípicas que definen a la persona como hombre o mujer
- **Anti-CCP:** anticuerpos dirigidos a proteínas citrulinadas.

- **Factor reumatoide:** globulina anormal presente en el suero de las personas que padecen poliartritis reumatoide.

### ***Variables dependientes***

- **Artritis Reumatoide:** enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones, que conduce a su erosión progresiva y que, eventualmente, produce discapacidad y pérdida de la calidad de vida.

En la tabla 2 se detalla la operacionalización de las variables.

**Tabla 2.** Operacionalización de variables

	VARIABLES	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	INSTRUMENTO
<b>INDEPENDIENTES</b>	<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Periodo de tiempo transcurrido de los individuos incluidos en el estudio desde el nacimiento hasta el momento de la toma de muestra.	25 – 35 años 36 – 45 años 46 – 55 años 56 – 65 años	- Estadística descriptiva - Frecuencia absoluta y relativas	Historia clínica
	<b>Género</b>	Cualitativa Nominal	Fenotipo de los individuos dentro de la investigación.	- Femenino - Masculino	- Frecuencia relativas	Historia clínica
	<b>Anti-CCP</b>	Cuantitativas	Son una clase de autoanticuerpos dirigidos contra una o más proteínas citrulinadas del propio individuo.	Negativo: < 20UI Positivo: ≥ 20UI	- Estadística descriptiva - Test chi <sup>2</sup> - Índice Kappa	Microelisa
	<b>FR</b>	Cuantitativas	Son anticuerpos dirigidos contra una pequeña porción de una inmunoglobulina del suero (fracción Fc de la IgG). y que está relacionado con la AR.	Negativo <16 UI/mL Positivo >20 UI/mL	- Estadística descriptiva - Test chi <sup>2</sup> - Índice Kappa	Inunoturbidimetría
<b>DEPENDIENTES</b>	<b>Artritis Reumatoide</b>	Cualitativa	Enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones, que conduce a su erosión progresiva y que, eventualmente, produce discapacidad y pérdida de la calidad de vida.	Presencia Ausencia	- Frecuencia relativa	Historia Clínica

**Autor:** García V, Marçayata S

## **3.4 RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

### **3.4.1 Recolección de Datos**

Los datos de interés se recopilaron de la base de datos del sistema informático de laboratorio clínico, DataLab, previa autorización de las autoridades del laboratorio clínico (Anexo 2) y la firma de un documento de confidencialidad (Anexo 3).

### **3.4.2 Validación de Registros**

Los 134 datos recopilados fueron validados de acuerdo al siguiente proceso:

- Se analizaron los registros electrónicos del sistema DataLab y se verificó que la historia clínica corresponda a un solo paciente y que contenga toda la información requerida para el estudio; la falta de información fue considerada como un criterio de exclusión.
- Las historias clínicas fueron ordenadas de forma ascendente y se procedió a la obtención de los valores de Anti-CCP y FR del sistema informático DataLab.
- Se constató que el laboratorio del Hospital de las Fuerzas Armadas N°1 cuenta con un sistema de información del laboratorio (LIS), el cual es un sistema de ordenador responsable del seguimiento de los pedidos de muestra y de la transmisión directa de los resultados, lo que minimiza el error por transcripción manual.

### **3.4.3 Procesamiento de la Información – Base de datos**

Los datos se ingresaron a una plantilla de Microsoft Office Excel 2010 para su organización y codificación. (Anexo 4)

## **3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS**

Los datos fueron analizados bajo el paquete estadístico SPSS vs.20. Se usaron porcentajes y medidas de tendencia central para describir las variables que

caracterizaron los grupos de estudio. Las diferencias encontradas entre las características operacionales de las pruebas diagnósticas fueron comparadas mediante la prueba de Chi cuadrado (Test de  $X^2$ ), usando como grado de significancia aquellos con valores  $p < 0,05$ , e intervalos de confianza del 95%. Además, se evaluó la concordancia entre los anticuerpos Anti-CCP y FR, a través del índice de Kappa, tomando como referente de resultado óptimo aquel índice de Kappa Kohen comprendido entre 0,6-0,8.

## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS**

En los últimos años el incremento de artritis reumatoide en la población ha llevado a los profesionales de salud a buscar más y mejores herramientas diagnósticas y de seguimiento, y a la búsqueda de métodos y alternativas para controlar la enfermedad.

En el año 2012 el área de reumatología del Hospital de las Fuerzas Armadas N°1 registró 3500 pacientes. Partiendo de la información obtenida del sistema informático DataLab, se obtuvo una muestra aleatoria de 134 pacientes.

A continuación se detallan los resultados obtenidos para cada variable investigada.

#### **4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA**

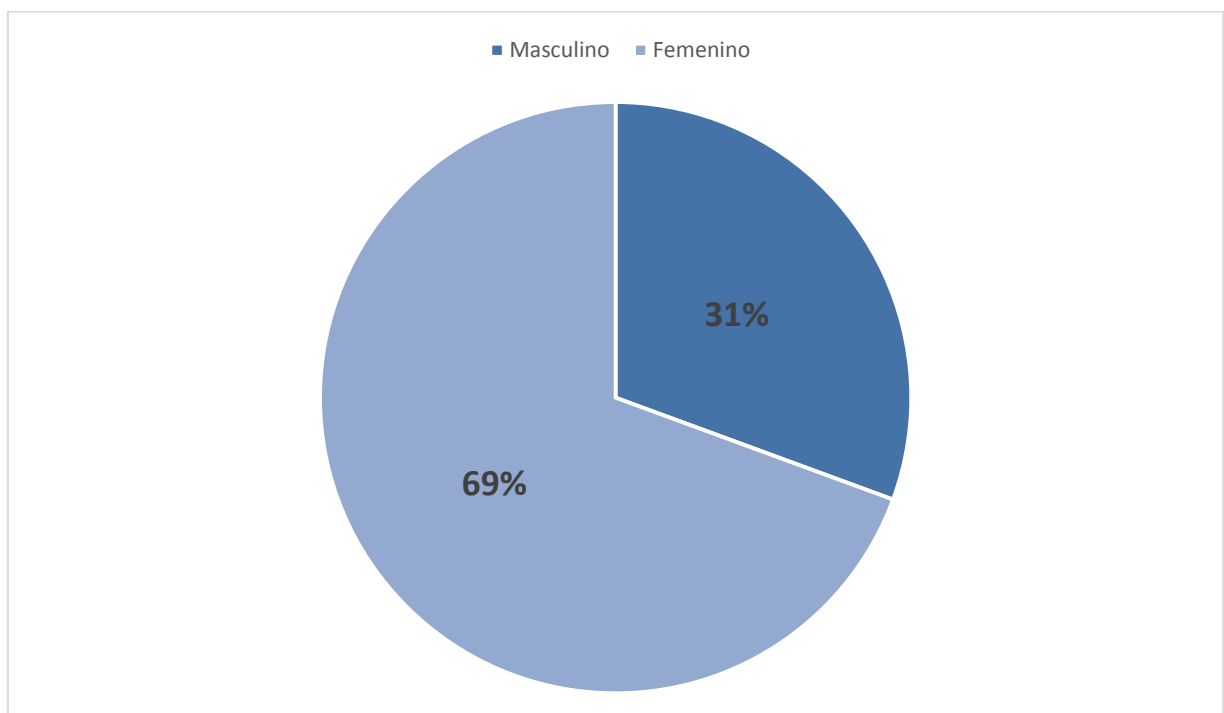
Se analizó un total de 134 resultados de FR y Anti-CCP provenientes de las historias clínicas de pacientes que acudieron al área de reumatología del Hospital de las Fuerzas Armadas N°1 de la ciudad de Quito durante los meses de octubre

a diciembre del 2012, de ambos géneros y de edades comprendidas entre los 25 y 65 años, con diagnóstico clínico de artritis reumatoide.

#### 4.1.1 Distribución de la muestra por género y edad

De los 134 pacientes que presentaban diagnóstico clínico de artritis reumatoide el 69,4% (n= 93) correspondieron al género femenino y el 30,6% (n=41) al masculino, con una edad media de 48,49 años  $\pm$  11,21; con un mínimo de 25 años y un máximo de 65 años (Figura 5 y Tabla 3). La prueba de Kolmogorov-Smirnov demostró que la edad presenta una distribución paramétrica, para una  $p=0,125$ , es decir, significativa (Anexo 5), por lo que se utilizó los estadísticos adecuados para describir la muestra, por lo cual, se puede determinar que el porcentaje de Artritis Reumatoide de acuerdo al género es mayor en las mujeres con una razón mujer-varón de 2,3:1.

**Figura 5:** Distribución de la muestra de acuerdo al género



**Fuente:** Investigación  
**Autor:** Garcia V, Marçayata S.

**Tabla 3.** Estadística descriptiva por edad

<b>ESTADISTICA</b>	<b>MUESTRA</b>	<b>EDAD</b>
<b>MEDIA</b>	Total (n=134)	48,49
	Masculino (n=41)	47,80
	Femenino (n=93)	48,80
<b>MEDIANA</b>	Total (n=134)	50,00
	Masculino (n=41)	50,00
	Femenino (n=93)	50,00
<b>DESVIACIÓN ESTANDAR</b>	Total (n=134)	11,21
	Masculino (n=41)	11,32
	Femenino (n=93)	11,21
<b>MÍNIMO</b>	Total (n=134)	26,00
	Masculino (n=41)	26,00
	Femenino (n=93)	27,00
<b>MÁXIMO</b>	Total (n=134)	65,00
	Masculino (n=41)	63,00
	Femenino (n=93)	65,00
<b>PERCENTIL 25</b>	Total (n=134)	22,00
	Masculino (n=106)	22,00
	Femenino (n=183)	22,00
<b>PERCENTIL 75</b>	Total (n=289)	23,00
	Masculino (n=106)	24,00
	Femenino (n=183)	23,00
<b>MARGEN DE ERROR I.C 95%</b>	Total (n=134)	1,91
	Masculino (n=41)	3,57
	Femenino (n=93)	2,31
<b>Kolmogorov- Smirnov</b>		p=0,125*

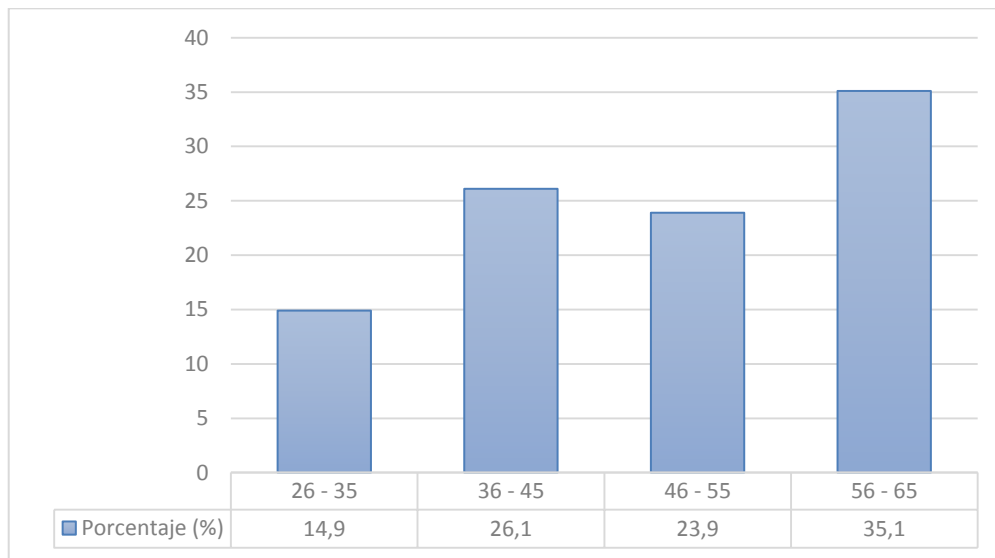
\*Diferencia significativa

**Fuente:** Investigación

**Autor:** Garcia V, Marçayata S.

De acuerdo a los rangos de edad establecidos, la muestra estuvo conformada en su mayoría por pacientes entre 56 a 65 años (35,1%), seguido por un 26,1% para el rango de 36 a 45 años el 23,9% en el rango de 46-55 y el 14.9% corresponde a pacientes en el rango de edad de 26 a 35. (Figura 6)

**Figura 6:** Porcentaje de la muestra por rangos de edad



**Fuente:** Investigación  
**Autor:** Garcia V, Marcayata S.

## 4.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La estadística descriptiva de las concentraciones del factor reumatoide (FR) y de los anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (Anti-CCP) se puede observar en la Tabla 4 y Figura 7.

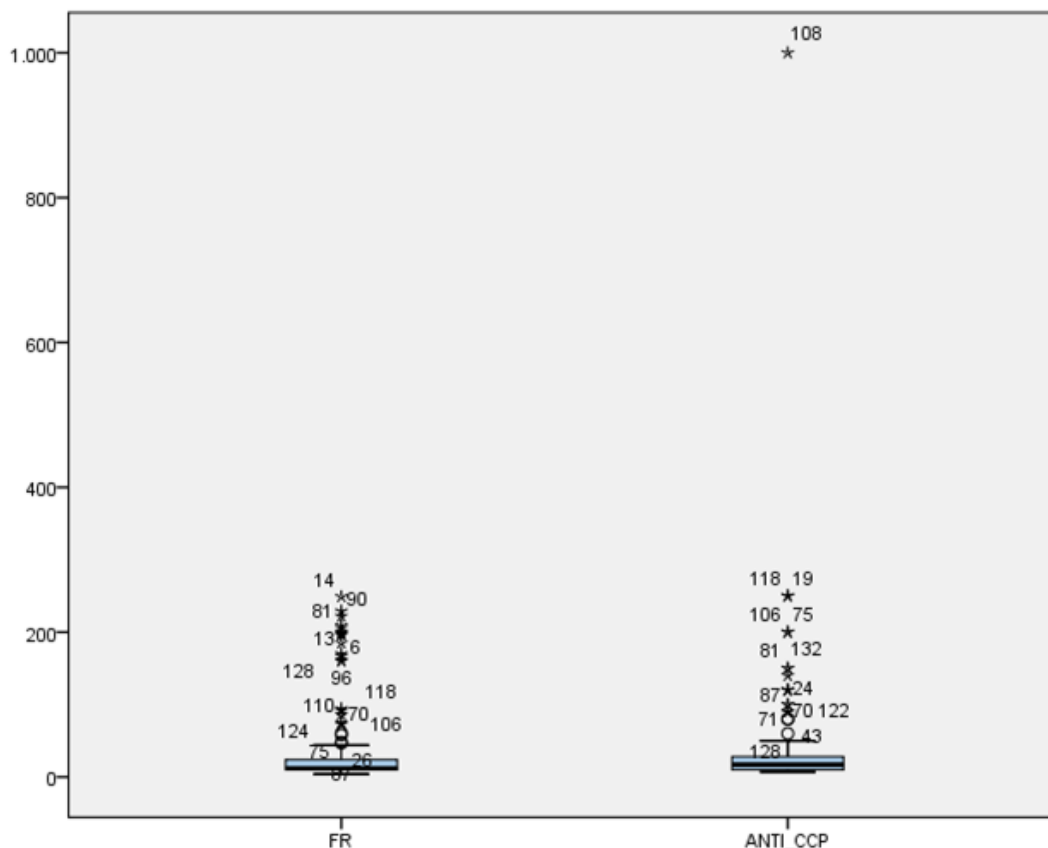
**Tabla 4.** Estadística descriptiva de parámetros inmunológicos

ANALITOS	MEDIA	MEDIANA	MODA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	Mínimo	Máximo	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75
FR**	36,58	12,00	11,00	58,14	4	249	10	23,75
ANTI – CCP**	39,93	17,00	10,00	94,91	7	1000	10	28,00

Nota: \*\* distribuciones no paramétrica, altamente significativa en la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $p=0,000$ )

**Fuente:** Investigación  
**Autor:** Garcia V, Marcayata S.

**Figura 7:** Diagrama de cajas – parámetros inmunológicos



**Fuente:** Investigación  
**Autor:** García V, Marçayata S.

Debido a que las distribuciones de las concentraciones de las dos pruebas diagnósticas fueron no paramétricas, se describirá la muestra con los valores de la mediana: para el factor reumatoide fue de 12UI/mL y el Anti-CCP en 17U/L los dos dentro de rangos de referencia. (Tabla 4)

De acuerdo a los percentiles, al percentil 75 ya se encuentran en niveles considerados como positivo tanto para el FR como para el Anti-CCP. (Tabla 4)

Al analizar las pruebas diagnósticas (FR y Anti-CCP) para el total de la muestra y por género, se observa que el género femenino (32%) y el masculino (8%) presentan un FR positivo, datos similares se obtiene con el Anti-CCP, por lo cual, se puede determinar que el riesgo de Artritis Reumatoide incrementa para el género femenino al considerar las pruebas diagnósticas existiendo una razón mujer-varón de 4:1. (Tabla 5)

**Tabla 5.** Distribución de las pruebas diagnósticas de acuerdo al género.

ANALITOS		FEMENINO n (%)	MASCULINO n (%)	TOTAL n (%)
FR	NEGATIVO	61 (46)	33 (25)	94 (70)
	POSITIVO	32 (24)	8 (6)	40 (30)
ANTI-CCP	NEGATIVO	60 (45)	32 (24)	92 (69)
	POSITIVO	33 (25)	9 (7)	42 (31)

**Fuente:** Investigación

**Autor:** García V, Marçayata S.

### 4.3 ANÁLISIS DE CONCORDANCIA

En la Tabla 6 se detalla el análisis de concordancia realizado para determinar el grado de coincidencias entre las pruebas diagnósticas analizadas. De los 134 datos analizados, mediante el Anti-CCP se detectó que el 31.3% de resultados fue positivos y el 68,7% fue negativo para AR. El FR detectó el 29.9% de resultados positivos y el 70.1% de resultados negativos para AR. Además, existe un 24.6% de positividad y un 63.4% de negatividad en ambas pruebas serológicas, encontrándose asociación estadísticamente significativa entre positivos y negativos para Anti-PCC y FR (Test de  $X^2$ ,  $p < 0,05$ ) (Anexo 6). Existe también un pequeño porcentaje de discordancias el 6.7% presentan AR con el Anti-CCP y no así con el FR y el 5.3% presentan AR con el FR y no con el Anti-CCP.

**Tabla 6.** Relación entre los anticuerpos Anti-CCP y el FR.

PRUEBAS SEROLÓGICAS		FR		TOTAL n (%)
		NEGATIVO AR n (%)	POSITIVO AR n (%)	
ANTI-CCP	NEGATIVO AR n (%)	85 (63.4)	7 (5.3)	92 (68.7)
	POSITIVO AR n (%)	9 (6.7)	33 (24.6)	42 (31.3)
TOTAL n (%)		94 (70.1)	40 (29.9)	134 (100)

**Fuente:** Investigación

**Autor:** García V, Marçayata S.

Se evaluó la concordancia entre los anticuerpos Anti-CCP y FR a través del índice Kappa, tomando como referente de resultado óptimo aquel índice de Kappa Kohen comprendido entre 0,6-0,8. Las variables Anti-CCP y FR fueron recodificadas según el punto de corte y se evaluó el grado de coincidencia entre los resultados de las dos pruebas diagnósticas, los cuales arrojaron un índice de 88% el cual corregido por azar, a través del índice Kappa Kohen fue 0,72. (Tabla 7)

**Tabla 7.** Índice de concordancia de las pruebas diagnósticas.

	<b>Valor</b>	<b>Error estándar asintótico<sup>a</sup></b>	<b>Aprox. S<sup>b</sup></b>	<b>Aprox. Sig.</b>
<b>Medida de acuerdo</b>	<b>Kappa</b> ,719	,065	8,327	,000
<b>N de casos válidos</b>	134			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

**Fuente:** Investigación

**Autor:** García V, Marçayata S.

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune común caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones. En la mayoría de los casos, esta inflamación crónica induce a la formación de tejido granulatorio, exuberante, denominado pannus y por último a la destrucción articular.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) desde 1987 definió los criterios de clasificación para la AR, los mismos que han sido utilizados con frecuencia en la práctica clínica para el diagnóstico de la enfermedad, estos se basan en gran medida en la expresión de los síntomas clínicos de la AR. Sin embargo, en la AR temprana estos parámetros clínicos a menudo no se manifiestan, lo que conlleva a una detección tardía de la enfermedad, de ahí la importancia de contar con un marcador específico y sensible que se presente tempranamente en la enfermedad.

El presente estudio se basó en el papel de los anticuerpos Anti-CCP en el diagnóstico clínico de AR, por lo cual, se realizó un estudio de pruebas diagnósticas y se evaluó el nivel de concordancia al comparar los resultados de la determinación del Anti-PCC y FR en 134 datos de pacientes con diagnóstico de

AR de ambos géneros, que fueron atendidos en el laboratorio clínico del Hospital de las Fuerzas Armadas N°1 de Quito en los meses de octubre a diciembre del año 2012.

En el análisis de datos realizado de acuerdo a las características demográficas de la muestra se obtuvo un porcentaje de 69.4% (n=93) para el género femenino y un 30.6% (n=41) para el género masculino, con una edad media de 48,49 años  $\pm$  11,21 y mediana de 50 años; datos similares se encontraron en la investigación realizada por (Muñoz-Grangales, Muñoz, Díaz, & Ramírez, 2014), Frecuencia de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y factor reumatoide en pacientes con enfermedades reumatológicas de un centro de reumatología, Medellín, Colombia, en el cual analizaron 246 pacientes, el género femenino tuvo un porcentaje del 82% y el masculino de 18%, con una edad mediana de 51 años.

La investigación realizada por (González Arboleda, Rueda, González Buriticá, & Salcedo, 2013), Utilidad diagnóstica del anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado como prueba diagnóstica en pacientes con artritis reumatoide, realizado en 136 pacientes reveló un porcentaje de 82% para el género femenino y de 18% para el masculino de 18% y con un promedio de edad de 49.5 $\pm$ 14.6 años. Además determinó que el predominio de la AR se presenta en las etapas del adulto maduro al adulto mayor, lo que coincide con los hallazgos de este estudio en el que el porcentaje mayor se encontró en el rango de edad de 56-65 (35.1%) con una proporción de mujeres/varones de 4,9:1, mayor a la obtenida en el presente estudio (2,3:1), esto puede deberse a que el rango de edad de los pacientes considerados en el estudio de González fue de 22 y 86 años y el rango de edad utilizado en este estudio fue de 25-65 años.

Otro estudio realizado por (Sohn, et al., 2009), Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados como marcadores de diagnóstico y actividad en artritis reumatoidea temprana, en el cual analizaron 149 datos de pacientes de igual manera encontraron un porcentaje de AR superior en el género femenino (75,3%) en relación al masculino (24,7%). La edad media de los pacientes fue 58  $\pm$  14.

En el estudio de (Pedersen, et al., 2006), Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides, también revela un porcentaje mayor para el género femenino 71.1% y de 28.9% para el masculino, la edad promedio reportada en este estudio fue de 49 años y el rango de edad utilizado en este estudio fue de 18-65 años.

El análisis de las pruebas diagnósticas Anti-CCP y FR arrojó una distribución no paramétrica con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $p=0,000$ ). Sin embargo, lo que llama la atención es que en el percentil 75 ya se encuentran niveles considerados como positivos tanto para FR como para Anti-CCP. El otro dato llamativo es el incremento de riesgo de AR para el género femenino (4:1) cuando se consideran las pruebas diagnósticas, conclusiones similares se encontraron en la investigación realizada por (González Arboleda, et al., 2013) que señalan que cuando se combinan las dos pruebas diagnósticas se complementan, mejorando la proporción de enfermos dentro del grupo de verdaderos positivos.

En el análisis de concordancia realizado se obtuvo un índice de 88%, con un índice de Kappa de Kohen de 0.72 entre los anticuerpos Anti-CCP y el FR, dato que concuerda con la investigación de (González Arboleda, et al., 2013) que determinó un índice de 86.03%, el cual corregido a través del índice de Kappa de Kohen, fue de 0.72. Sin embargo, el porcentaje de concordancia entre el diagnóstico clínico de AR y los resultados positivos para Anti-CCP fue baja (31.3%), lo que se asemeja a los datos encontrados en el estudio de (Van der Helmr-van, et al., 2005).

Al analizar los datos obtenidos en el análisis de concordancia llama la atención el porcentaje de discordancias el 6.7% presentan AR con el Anti-CCP y no así con el FR y el 5.3% presentan AR con el FR y no con el Anti-CCP, el estudio realizado por (Kim & Kim, 2010), RF vs. anti-CCP: competitor or companion?, señaló un mayor porcentaje de discrepancias el 18.4% presentan AR con el Anti-CCP y no así con el FR y el 12.9% presentan AR con el FR y no con el Anti-CCP, concluyendo que es mejor manejar las dos prueba en conjunto para incrementar la detección de AR.

## CONCLUSIONES

La finalidad de este estudio fue determinar la utilidad de los anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (Anti-CCP) en el diagnóstico clínico de artritis reumatoide

De los resultados obtenidos en esta muestra de pacientes con AR se puede concluir:

- De los 134 datos de pacientes con diagnóstico de AR de ambos géneros, se obtuvo un porcentaje de 69.4% para el género femenino y un 30.6% para el género masculino, con una relación de mujer/varón de 2,3:1.
- De acuerdo al rango de edad se observó un porcentaje mayor en el rango de edad de 56-65 (35.1%), lo que indica que la AR se presenta con mayor frecuencia en las etapas del adulto maduro al adulto mayor.
- Los valores de la mediana obtenidos en las pruebas diagnósticas de los pacientes con AR fue de 12UI/mL para el factor reumatoide y de 17U/L para el Anti-CCP, ambos dentro de rangos de referencia. En el percentil 75 ya se encontraron niveles considerados como positivo tanto para el FR como para el Anti-CCP.

- El riesgo de AR incrementa para el género femenino (4:1) cuando se consideran las pruebas diagnósticas.
- El análisis de concordancia reveló que los resultados de las determinaciones analíticas del Anti-PCC y del FR tienen baja correlación con el diagnóstico clínico de AR. Sin embargo, la correlación entre las dos pruebas diagnósticas fue buena, por lo tanto, las dos pruebas se complementan mejorando la proporción de enfermos dentro del grupo de verdaderos positivos.
- En la actualidad las dos pruebas diagnósticas están incluidas en los criterios de clasificación de la EULAR/ACR. Sin embargo, el alto costo del Anti-CCP es un factor limitante, por lo cual muchos pacientes no se realizan esta determinación.

## RECOMENDACIONES

- Para mejorar la investigación se recomienda realizar un estudio de casos y controles en donde se cuente con un grupo de pacientes con AR y un grupo control, al igual que se debe considerar el tiempo de evolución de la enfermedad, el tratamiento y la presencia de otras patologías para determinar si la correlación entre las pruebas diagnósticas y el diagnóstico clínico de AR incrementa, al igual que la utilidad de las pruebas diagnósticas.
- Para mejorar la especificidad en el diagnóstico temprano de AR es necesario que dentro de los protocolos hospitalarios se incluya la determinación de los anticuerpos Anti-CCP y que el costo de los mismos se aseque a toda la población.
- Para la detección temprana de la enfermedad es necesario considerar los datos clínicos del paciente al igual que los valores obtenidos de las pruebas diagnósticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bizzaro, N., Mazzanti, G., Tonutti, E., Villalta, D., & Tozzoli, R. (2001). Diagnostic Accuracy of the Anti-Citrulline Antibody Assay for Rheumatoid Arthritis. *Clinical Chemistry*, 1089-1093.
2. Boini, S., & Guillemin, F. (2001). Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 817-827.
3. Fortune, J., Paulos, J., & Liendo, C. (2010). *Ortopedia y traumatología Académica de la Pontificia Universidad Católica de Chile*. Obtenido de [http://www.fcm.unanleon.edu.ni/pdf/drfilebertoberrios/libros/Manual\\_de\\_Ortopedia\\_y\\_Traum](http://www.fcm.unanleon.edu.ni/pdf/drfilebertoberrios/libros/Manual_de_Ortopedia_y_Traum)
4. González Arboleda, M. L., Rueda, J., González Buriticá, H., & Salcedo, M. (2013). Utilidad diagnóstica del anticuerpo antipeptido cíclico citrulinado como prueba diagnóstica en pacientes con artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología*, 9-18. doi:10.1016/S0121-8123(13)70008-2
5. Jimenez, L. M. (2010). Medicina de Urgencias y Emergencias . En L. M. Jimenez, *Medicina de Urgencias y Emergencias* (págs. 48-51). Barcelona: Elsevier.
6. Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, L., & Loscalzo, J. (2016). *Principios de Medicina Interna*. McGraw-Hill. Obtenido de <http://puceftp.puce.edu.ec:2174/content.aspx?bookid=1717&sectionid=114865467>
7. Kim, D.-A., & Kim, T.-Y. (2010). RF vs. anti-CCP: competitor or companion? *Springer*. doi:10.1007/s00296-010-1585-0
8. Kroot, E., de Jong, B., van Leeuwen, M., Swinkels, H., van den Hoogen, F., van't Hof, M., . . . van Riel, P. (2000). The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 1831-1835.
9. Molina, J. (2007). El laboratorio en las enfermedades reumáticas. *Medicina & Laboratorio*, 11-33.
10. Muñoz-Grangales, C., Muñoz, C. H., Díaz, J., & Ramírez, L. A. (2014). Frecuencia de anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado y factor reumatoide en pacientes con enfermedades reumatológicas de un centro de reumatología, Medellín, Colombia. *Revista Colombiana de Reumatología*, 177-182. doi:10.1016/j.rcreu.2014.10.001
11. Pedersen, M., Jacobsen, S., Klarlund, M., V Pedersen, B., Wiik, A., Wohlfahrt, J., & Frisch, M. (2006). Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Research & Therapy*, R133. doi:10.1186/ar2022
12. Prieto, J. Y. (2010). La clínica y el laboratorio . En J. Y. Prieto, *La clínica y el laboratorio* (págs. 120-125). Barcelona: Elsevier Masson.
13. Sanchez, J. (2012). *Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con artritis reumatoidea atendidos en consulta externa de reumatología del Hospital Quito N° 1 de la Policía Nacional, período enero diciembre 2009*. Quito.

14. Santiago, M., Baron, M., Miyachi, K., Fritzler, M., Abu-Hakima, M., Leclercq, S., . . . Sutton, E. (2008). A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *SpringerLink*, 77-83.
15. Shah, A., & Clair, S. (2016). Artritis reumatoide. En D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. L. Jameson, & L. Joseph, *Harrison. Principios de Medicina Interna* (19 ed.). Obtenido de <http://puceftp.puce.edu.ec:2174/content.aspx?bookid=1717&Sectionid=114936472>
16. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología. (Julio de 2010). *Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis Reumatoide*. Obtenido de <http://www.reumatologiaecuador.com/archivos/guias>
17. Sohn, D. I., Berón, A. M., Selva, P. M., Lunic, M. C., Seijo, L., & Nasswetter, G. (2009). Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados como marcadores de diagnóstico y actividad en artritis reumatoidea temprana. *Revista Argentina de Reumatología*, 11-18. Obtenido de [http://revistasar.org.ar/revistas/2009/numero\\_3/articulos/art\\_original\\_anticuerpos.pdf](http://revistasar.org.ar/revistas/2009/numero_3/articulos/art_original_anticuerpos.pdf)
18. Song, Y. W., & Kang, E. H. (2010). Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *Oxford Journals*, 139-146. doi:10.1093/qjmed/hcp165
19. Valladares, C., Rus, A., Sánchez-Molina, M., Muruzábal, M., Ibáñez, A., & Borque, L. (2003). Medida de los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado en el diagnóstico de la artritis reumatoide. *Química Clínica*, 397-402.
20. Van der Helm-van, A., Verpoort, K., Breedveld, F., Toes, R., & Huizinga, T. (2005). Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, R4949-R958. doi:10.1186/ar1767
21. van Gaalen, F., van Aken, J., Huizinga, T., Schreuder, G., Breedveld, F., Zanelli, E., . . . de Vries, R. (2004). Association Between HLA Class II Genes and Autoantibodies to Cyclic Citrullinated Peptides (CCPs) Influences the Severity of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2113-2121. doi:10.1002/art.20316
22. Vassilopoulos, D., & Calabrese, L. (2008). Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and. *Arthritis Research & Therapy*, 215. doi:10.1186/ar2480
23. Verpoort, K., Jol-van der Zijde, C., Papendrecht-van der Voort, E., Ioan-Facsinay, A., Drijfhout, J., van Tol, M., . . . Toes, R. (2006). Isotype Distribution of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies in Undifferentiated Arthritis and Rheumatoid Arthritis Reflects an Ongoing Immune Response. *Arthritis & Rheumatism*, 3799-3808. doi:10.1002/art.22279
24. Zavala-Cerna, M. G., Salazar-Páramo, M., & Nava, A. (2009). *Avances sobre la fisiopatogenia de la artritis reumatoide, ¿Tiempo para una nueva teoría?* España: iMedPub. doi:10.3823/025

## **ANEXOS**

## Anexo 1: Certificado pacientes sin medicación

EL ECUADOR HA SIDO,  
ES Y SERA PAÍS AMAZÓNICO



### COMANDO CONJUNTO DE LAS FF AA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES FUERZAS ARMADAS N° 1

Quito D.M 15 de Septiembre del 2014

DE DR. GALO FUSEAU GUERRA  
JEFE DEL LABORATORIO DE EMERGENCIAS DEL HE-1

#### CERTIFICACIÓN

Quien suscribe, Dr Galo Fuseau Guerra, Jefe del Laboratorio de Emergencias del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas, certifico que la información tomada de la base de datos del Laboratorio sobre las pruebas de Anti-CCP y Factor Reumatoide en el período de Octubre a Diciembre del 2012, se realizó en pacientes que no estaban tomando ninguna medicación, según la comprobación que se hizo en la base de datos de las historias clínicas digitales del Sistema de Gestión Hospitalario, junto con las estudiantes Verónica García y Soraya Marçayata, de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador para su trabajo de disertación.

Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad, y la interesada puede hacer uso de la presente, como estime conveniente.

Atentamente,



Dr Galo Fuseau Guerra  
jefe del Laboratorio Clínico de Emergencias  
Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas

TELEF 2568009 Ext. 1408

**Anexo 2:** Carta de Autorización – uso de datos

Quito 13 de mayo de 2013

Señor Dr.

GALO FOUSUO

Director de Laboratorio Clínico del Hospital De las Fuerzas Armadas N°1

Presente.-

De nuestras consideraciones:

Por medio de la presente nos dirigimos a usted para solicitarle de manera muy especial nos ayude con la respectiva autorización para utilizar los resultados de los exámenes de Anti-CCP y factor reumatoide de doscientos setenta pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide que acudieron entre los meses de octubre a diciembre del 2012 cabe mencionar que se mantendrá absoluta confidencialidad de los pacientes y datos proporcionados ya que serán de uso exclusivo para el desarrollo de la investigación.

Sin otro particular quedamos de usted muy atentamente



VERONICA GARCIA  
1719707810



SORAYA MARCAYATA  
1712739935

### Anexo 3: Documento de Confidencialidad

Entre los suscritos a saber, por una parte.....  
Y....., *mayores de edad* y domiciliadas en la ciudad de Quito, Provincia de Pichincha identificadas como aparece *al pie de su respectiva firma*; y por la otra..... también mayor de edad y domiciliado en la ciudad de Quito, identificada como aparece al pie de su firma, quien actúa en nombre del ....., se ha acordado celebrar el presente Acuerdo de Confidencialidad que se registrará por las siguientes cláusulas, previas las siguientes.

#### CONSIDERACIONES

1. Las partes están interesadas en recopilar datos de valores de Anti-CCP y factor reumatoide de pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide que acuden durante los meses de octubre a diciembre del año 2012.en la mencionada Institución
2. Debido a la naturaleza del trabajo, se hace necesario que éstas manejen información confidencial y/o información sujeta a derechos de propiedad intelectual, antes, durante y en la etapa posterior.

#### CLÁUSULAS

**PRIMERA. OBJETO.** El objeto del presente acuerdo es fijar los términos y condiciones bajo los cuales las partes mantendrán la confidencialidad de los datos e información intercambiados entre ellas, patentes, técnicas, modelos, procesos, programas ejecutables e investigaciones.

**SEGUNDA. CONFIDENCIALIDAD.** Las partes acuerdan que cualquier información intercambiada, facilitada o creada entre ellas en el transcurso del desarrollo de la disertación será mantenida en estricta confidencialidad. La parte receptora correspondiente sólo podrá revelar información confidencial a quienes la necesiten y estén autorizados previamente por la parte de cuya información confidencial se trata. Se considera también información confidencial: a) Aquella que como conjunto o por la configuración o estructuración exacta de sus componentes, no sea generalmente conocida entre los expertos en los campos correspondientes, b) La que no sea de fácil acceso, y c) Aquella información que no esté sujeta a medidas de protección razonables, de acuerdo con las circunstancias del caso, a fin de mantener su carácter confidencial.

**TERCERA. EXCEPCIONES.** No habrá deber alguno de confidencialidad en los siguientes casos: a) Cuando la parte receptora tenga evidencia de que conoce previamente la información recibida; b) Cuando la información recibida sea de dominio público y, c) Cuando la información deje de ser confidencial por ser revelada por el propietario.

**CUARTA. DURACION.** Este acuerdo regirá durante el tiempo que dure la realización de la disertación hasta un término de un año contado a partir de su fecha.

**QUINTA. DERECHOS DE PROPIEDAD.** Toda información intercambiada es de propiedad exclusiva de la parte de donde proceda. En consecuencia, ninguna de las partes utilizará información de la otra para su propio uso salvo únicamente para la realización de la disertación.

**SEXTA. MODIFICACIÓN O TERMINACIÓN.** Este acuerdo solo podrá ser modificado o darse por terminado con el consentimiento expreso por escrito de ambas partes.

**SÉPTIMA. VALIDEZ Y PERFECCIONAMIENTO.** El presente Acuerdo requiere para su validez y perfeccionamiento la firma de las partes.

Para constancia, y en señal de aceptación, se firma el presente acuerdo en tres (3) ejemplares, por las partes que en él han intervenido, en la ciudad de Quito a los trece (13) días del mes de Mayo de dos mil trece (2013).



.....  
**CC:** 1719707810



.....  
**CC:** 172739935



.....  
**CC:** 1707615058

#### Anexo 4: Base de Datos – Microsoft Excel 2010

**Tabla 8.** Formato Base de Datos – Microsoft Excel 2010

#	HC	EDAD	GENERO	FR	ANTI-CCP
1	6009	52	MASCULINO	10.0	12.0
2	9405	62	MASCULINO	11.0	19.0
3	16002	50	FEMENINO	9.0	15.0
4	16010	60	MASCULINO	26.0	80.0
5	17913	64	FEMENINO	11.0	17.0
6	18807	50	FEMENINO	8.0	9.0
7	21886	65	FEMENINO	185.0	140.0
8	29233	61	FEMENINO	35.0	27.0
9	29701	54	MASCULINO	21.0	19.0
10	30142	65	FEMENINO	11.0	15.0
11	33351	61	FEMENINO	12.0	18.0
12	44071	57	FEMENINO	31.0	28.0
13	44432	51	MASCULINO	12.0	17.0
14	45511	65	FEMENINO	9.0	10.0
15	46722	59	MASCULINO	9.0	10.0
16	46755	64	FEMENINO	35.0	40.0
17	58657	45	FEMENINO	12.0	19.0
18	60798	63	FEMENINO	26.0	120.0
19	68376	61	FEMENINO	9.0	22.0
20	69287	65	FEMENINO	24.0	40.0
21	72158	62	FEMENINO	18.0	25.0
22	75982	60	FEMENINO	11.0	15.0
23	77124	36	MASCULINO	8.0	18.0
24	80331	57	FEMENINO	48.0	90.0
25	82169	60	FEMENINO	13.0	7.0
26	89149	48	FEMENINO	11.0	17.0
27	89740	57	FEMENINO	9.0	10.0
28	96414	53	MASCULINO	11.0	16.0
29	108803	30	MASCULINO	16.0	15.0
30	110894	39	MASCULINO	196.0	40.0
31	112728	53	MASCULINO	9.0	10.0
32	113470	51	FEMENINO	23.0	20.0
33	114792	56	FEMENINO	170.0	60.0
34	120033	58	FEMENINO	6.0	10.0
35	121255	54	MASCULINO	11.0	16.0
36	127024	50	MASCULINO	10.0	10.0

**Fuente:** Elaboración Propia

**Autor:** García V, Marçayata S

continúa...

#	HC	EDAD	GENERO	FR	ANTI-CCP
37	131559	54	FEMENINO	94.0	120.0
38	138635	57	FEMENINO	249.0	120.0
39	139193	51	FEMENINO	9.0	10.0
40	143667	59	MASCULINO	13.0	30.0
41	145063	56	MASCULINO	9.0	11.0
42	147700	50	MASCULINO	209.0	1000.0
43	148331	53	FEMENINO	13.0	15.0
44	151653	59	FEMENINO	167.0	28.0
45	157259	50	MASCULINO	6.0	10.0
46	158763	52	MASCULINO	12.0	19.0
47	165309	44	MASCULINO	12.0	17.0
48	166417	56	FEMENINO	12.0	17.0
49	179905	62	FEMENINO	12.0	17.0
50	181080	56	MASCULINO	11.0	9.0
51	185550	54	FEMENINO	13.0	35.0
52	188949	43	FEMENINO	13,2	16.0
53	192183	47	FEMENINO	4.0	9.0
54	192889	49	FEMENINO	12.0	18.0
55	196120	41	MASCULINO	8.0	10.0
56	199740	51	FEMENINO	14.0	19.0
57	203671	55	FEMENINO	9.0	10.0
58	204054	65	FEMENINO	11.0	22.0
59	204683	57	FEMENINO	161.0	50.0
60	204982	44	FEMENINO	92.0	250.0
61	211068	38	FEMENINO	28,9	250.0
62	211912	43	FEMENINO	6.0	14.0
63	214326	57	FEMENINO	10.0	15.0
64	223888	49	FEMENINO	8.0	10.0
65	224284	40	MASCULINO	13,7	11.0
66	226479	38	FEMENINO	15.0	19.0
67	227849	38	FEMENINO	40.0	25.0
68	244899	52	FEMENINO	19.0	16.0
69	246544	44	FEMENINO	10.0	18.0
70	250363	39	FEMENINO	12.0	19.0
71	251200	49	FEMENINO	10.0	8.0
72	253906	56	MASCULINO	47.0	15.0
73	255529	60	FEMENINO	17.0	20.0

**Fuente:** Elaboración Propia

**Auto:** García V, Marçayata S

continúa...

#	HC	EDAD	GENERO	FR	ANTI-CCP
74	256846	42	FEMENINO	14.0	9.0
75	258153	49	MASCULINO	15.0	10.0
76	267960	37	FEMENINO	14,1	19.0
77	283219	43	FEMENINO	14.0	19.0
78	289674	40	MASCULINO	8.0	10.0
79	300465	43	MASCULINO	10.0	30.0
80	312588	36	FEMENINO	9.0	10.0
81	316006	39	FEMENINO	17.0	16.0
82	321066	39	MASCULINO	15.0	19.0
83	324010	37	FEMENINO	10.0	19.0
84	327567	26	MASCULINO	12,1	9.0
85	327870	62	FEMENINO	14.0	16.0
86	329652	47	FEMENINO	10.0	7.0
87	335565	36	FEMENINO	13.0	19.0
88	341336	43	MASCULINO	13,1	17.0
89	344671	43	FEMENINO	9.0	10.0
90	351185	49	FEMENINO	11.0	22.0
91	358620	37	FEMENINO	7.0	15.0
92	358811	63	FEMENINO	10,7	19.0
93	363253	59	FEMENINO	229.0	150.0
94	363412	44	FEMENINO	13.0	45.0
95	363412	44	FEMENINO	11.0	9.0
96	370057	45	FEMENINO	11.0	15.0
97	376838	34	FEMENINO	73.0	200.0
98	377065	59	FEMENINO	93.0	80.0
99	387545	30	FEMENINO	197.0	40.0
100	389872	32	FEMENINO	6.0	8.0
101	395070	26	MASCULINO	8.0	10.0
102	398833	48	MASCULINO	9.0	10.0
103	410162	26	MASCULINO	9.0	10.0
104	410304	63	MASCULINO	8.0	10.0
105	412571	32	FEMENINO	10.0	15.0
106	421522	35	FEMENINO	11.0	9.0
107	422924	38	FEMENINO	11.0	17.0
108	424630	27	FEMENINO	14,2	18.0
109	426250	62	FEMENINO	9.0	11.0
110	432640	29	FEMENINO	75.0	45.0

**Fuente:** Elaboración Propia

**Auto:** García V, Marçayata S

continúa...

#	HC	EDAD	GENERO	FR	ANTI-CCP
111	437176	31	FEMENINO	25.0	30.0
112	446849	44	MASCULINO	11,6	13.0
113	447344	62	MASCULINO	8.0	9.0
114	454096	60	FEMENINO	9.0	8.0
115	454485	27	FEMENINO	15.0	8.0
116	454960	32	FEMENINO	5.0	9.0
117	456149	45	FEMENINO	199.0	100.0
118	456271	32	FEMENINO	7.0	8.0
119	457366	42	FEMENINO	44.0	20.0
120	458716	33	FEMENINO	12.0	16.0
121	459167	28	MASCULINO	8.0	19.0
122	460737	28	FEMENINO	13,5	28.0
123	460900	63	FEMENINO	11.0	16.0
124	461438	56	MASCULINO	10.0	10.0
125	462480	61	MASCULINO	200.0	150.0
126	464779	59	MASCULINO	61.0	90.0
127	466143	35	FEMENINO	11.0	9.0
128	466316	58	FEMENINO	222.0	40.0
129	466685	38	FEMENINO	11.0	19.0
130	467050	54	FEMENINO	206.0	100.0
131	468293	63	MASCULINO	7.0	40.0
132	468310	55	FEMENINO	86.0	29.0
133	468663	27	MASCULINO	160.0	25.0
134	655460	55	FEMENINO	58.0	200.0

**Fuente:** Elaboración Propia

**Autor:** García V, Marçayata S

## Anexo 5: Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smornor

**Tabla 9.** Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov – Factor Reumatoide

FR	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
	Estadístico	gl	Sig.
	,350	134	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

**Tabla 10.** Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov – Anti-CCP

ANTI-CCP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
	Estadístico	gl	Sig.
	,364	134	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

## Anexo 6: Prueba $X^2$ – Análisis de concordancia

Tabla 11. Prueba  $X^2$  – Análisis de concordancia

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significació n exacta (2 caras)	Significació n exacta (1 cara)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	69,345 <sup>a</sup>	1	,000		
<b>Corrección de continuidad</b>	65,997	1	,000		
<b>Razón de verosimilitud</b>	70,211	1	,000		
<b>Prueba exacta de Fisher</b>				,000	,000
<b>Asociación lineal por lineal</b>	68,827	1	,000		
<b>N de casos válidos</b>	134				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 12,54.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2