UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

FACULTAD DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE MEDICINA HUMANA

Título:

Serología y manifestaciones clínicas de Artritis Reumatoide en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja.

Tesis de grado previo a la obtención de

Título de Médica General

Autor: Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo

Director: Dr. Fredy Eduardo Loyaga Diaz, Esp.

LOJA-ECUADOR

2021

Certificación

Loja, 03 de Septiembre del 2021

Dr. Fredy Eduardo Loyaga Diaz, Esp

DIRECTOR DE TESIS

CERTIFICA:

Que he revisado y orientado todo el proceso de la elaboración de tesis de grado titulado: "Serología y manifestaciones clínicas de Artritis Reumatoide en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja" de autoría de la estudiante Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo, previa a la obtención del título de Médico General, una vez que el trabajo cumple con todos los requisitos exigidos por la Universidad Nacional de Loja para el efecto, autorizo la presentación para la respectiva sustentación y defensa.

FREDY EDUARDO LOYAGA DIAZ

Firmado digitalmente por FREDY EDUARDO LOYAGA DIAZ
Fecha: 2021.08.06 08:14:15 -05'00'

Dr. Fredy Eduardo Loyaga Diaz, Esp.

DIRECTOR DE TESIS

Autoría

Yo, Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo, declaro ser autora del presente trabajo de tesis titulado: “Serología y manifestaciones clínicas de Artritis Reumatoide en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja” y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi tesis en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

PAMELA ALEJANDRA SANMARTIN JARAMILLO

Firmado digitalmente por PAMELA ALEJANDRA SANMARTIN JARAMILLO
Fecha: 2021.08.25 11:48:19 -05'00'

Autora: Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo

C. I: 1105049421

Fecha: 03 de Septiembre del 2021

Carta de Autorización

Yo, Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo, autora del trabajo de: "Serología y manifestaciones clínicas de Artritis Reumatoide en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja" autorizo al sistema bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos muestre al mundo la producción intelectual de la universidad, a través de su visibilidad del contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional. Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo de investigación en el RDI, en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad Nacional de Loja. La Universidad Nacional de Loja no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los cinco días del mes de agosto del dos mil veintiuno, firma el autor.

PAMELA ALEJANDRA SANMARTIN JARAMILLO

Firmado digitalmente por PAMELA ALEJANDRA SANMARTIN JARAMILLO
Fecha: 2021.08.25 11:48:39 -05'00'

Autora: Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo

Cédula de Identidad: 1105049421

Correo electrónico: pamela.sanmartin@unl.edu.ec

Celular: 0980403699

Datos Complementarios:

Director de Tesis: Dr. Fredy Eduardo Loyaga Diaz, Esp.

Tribunal de Grado:

Presidente: Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Esp.

Vocal: Dr. Edgar Augusto Guamán Guerrero, Esp.

Vocal: Md. Sandra Katerine Mejía Michay, Mg, Sc.

Dedicatoria

A cada persona que ha tocado con su mano de amor y sabiduría el camino de mi formación**.**

Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo

Agradecimiento

A mamá por ser mi compañera infinita, a papá por ser mi gran ejemplo, a mi familia y a David Agustín, por ser mi inspiración y mi fuerza cada día. A todos mis maestros, que me han formado desde su corazón, ensenándome no solo desde la ciencia sino desde la humanidad. A mi director de tesis por guiarme en este último paso de mi carrera profesional; y, sobre todo a cada paciente que me ha permitido junto a el aprender cada día un poco más.

Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo

Índice

Carátula i
Certificación. ii
Autoría iii
Carta de Autorización iv
Dedicatoria v
Agradecimiento vi
Índice vii
1 Título 1
2 Resumen 2
Abstract 3
3 Introducción 4
4 Revision de Literatura 7
4.1 Artritis reumatoide (AR) 7
4.1.1 Manifestaciones clínicas 9
4.1.1.1 Manifestaciones articulares 9
4.2 Diagnóstico de la artritis reumatoide. 19
4.2.1 Pruebas específicas para la artritis reumatoide 20
4.2.1.1 Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados (Anti-CCP) *20*
4.2.1.2. Factor Reumatoide (FR) *21*
4.3 Relación de las pruebas Anti-CCP y el FR 22
4.4 DAS- 28 en la artritis reumatoide. 23
5 Materiales y Métodos 25
5.1 Enfoque 25
5.2 Tipo de diseño 25
5.3 Unidad de estudio 25
5.4 Universo y Muestra 25

5.5 Criterios de Inclusión y Exclusión 25

5.5.1 Criterios de Inclusión. 25

5.5.2 Criterios de Exclusión. 25

5.6 Técnicas 25

5.7 Instrumentos. 25

5.8 Procedimiento. 26

5.9 Equipos y materiales. 26

5.10 Análisis estadístico 26

6 Resultados 27

7 Discusión 36

8 Conclusiones 38

9 Recomendaciones 39

10 Referencias Bibliográficas 40

11 Anexos 46

Anexo 1. Consentimiento informado. 46

Anexo 2. Hoja de recolección de datos 48

Anexo 3. Certificaciones 50

Anexo 4. Anexo 4. Tablas obtenidas según Chi2 y formato de recolección de datos 53

Anexo 5. Proyecto de tesis 62

Índice De Tablas

Tabla 1 Valores de Factor reumatoide de acuerdo con el sexo y edad en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020…….……...…27
Tabla 2 Valores de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado de acuerdo con el sexo y edad en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020……..28
Tabla 3 Manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de la artritis reumatoide de acuerdo con el sexo y edad en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 – 2020……...……29
Tabla 4 Relación entre el Factor Reumatoide y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo masculino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020…….……...……30
Tabla 5 Relación entre Factor Reumatoide y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo femenino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020…….……...……31
Tabla 6 Relación entre Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo masculino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 – 2020 …….....32
Tabla 7 Relación entre Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo femenino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019-2020……...33
Tabla 8 Relación entre Factor Reumatoide y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 – 2020……...……34
Tabla 9 Relación entre Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020…….....35

1 Título

Serología y manifestaciones clínicas de Artritis Reumatoide en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja

2 Resumen

La Artritis Reumatoide es una enfermedad grave progresiva que tiene gran impacto en la calidad de vida, provocando discapacidad importante durante su evolución. El diagnóstico temprano es fundamental. La presente investigación tuvo como finalidad conocer los valores de factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinados, describir las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide y establecer relación entre la serología y las manifestaciones clínicas en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja periodo 2019 –2020. Con enfoque cuantitativo, retrospectivo, corte transversal, conformado por 203 pacientes, se aplicó la hoja de recolección de datos para determinar las manifestaciones clínicas según la actividad de la enfermedad mediante el DAS-28PCR (Diasease activity score), y posteriormente se determinó la serología. Obteniéndose como resultados: El 27,58% (n=56) presentaron factor reumatoide y el 25,12% (n=51) anticuerpos antipéptido cíclicos citrulinados positivos alto con predominio del sexo femenino entre 18 a 49 años, al igual el sexo masculino. Las manifestaciones clínicas articulares reflejadas según el DAS-28, se observó un 28,57% (n=56) con actividad de la enfermedad moderada entre 18 a 49 años del sexo femenino y un 7,39% (n=15) entre 40 a 64 años del sexo masculino. En la relación entre la serología y las manifestaciones clínicas, el 61,08% (n=124) con anticuerpos antipéptido ciclico citrulinados y el 68.96% (n=140) con factor reumatoide positivos altos se asociaron a actividades de la enfermedad moderada, concluyendo que valores elevados serológicos están estrechamente relacionados con la presencia de manifestaciones clínicas moderadas y prevalentemente en el sexo femenino.

Palabras clave: autoinmune, reumatismo, anticuerpos.

Abstract

Rheumatoid Arthritis is a serious progressive disease that has a great impact on quality of life, causing significant disability during its evolution. Early diagnosis is essential. The purpose of this research was to determine the values of rheumatoid factor and citrullinated cyclic peptide antibodies, describe the clinical manifestations of rheumatoid arthritis, and establish a relation between serology and clinical manifestations in private practice patients according to sex and age in the city of Loja, period 2019 –2020. With a quantitative, retrospective, cross-sectional approach, made up of 203 patients in whom the data collection sheet was applied to determine the clinical manifestations according to the disease activity using the DAS-28PCR (Diasease activity score), and subsequently the blood test for serology. The results obtained were: 27.58% (n=56) patients presented rheumatoid factor and 25.12% (n=51) high positive anti-citrullinated cyclic peptide antibodies with a predominance of females between 18 and 49 years of age, as in males. The joint clinical manifestations reflected according to the DAS-28, 28.57% (n=56) cases with moderate disease activity were observed between 18 to 49 years of the female sex and 7.39 (n=15) between 40 to 64 years of the male sex. In the relation between serology and clinical manifestations, 61.08% (n=124) with citrullinated anticyclic peptide antibodies and 68.96% (n=140) with high positive rheumatoid factor were associated with moderate disease activities, concluding that high serology values are closely related to the presence of moderate clinical manifestations, predominantly affecting the female sex.

Key words: autoimmune, rheumatism, antibodies.

3 Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica, de larga evolución que se dirige principalmente a las articulaciones sinoviales, lo que produce inflamación, dolor y limitaciones funcionales. Es más común la artritis inflamatoria y una causa importante de morbilidad y mortalidad. El reconocimiento temprano de esta enfermedad, junto con sus manifestaciones, puede conducir a un tiempo de tratamiento más rápido y mejores resultados de salud, además de la funcionalidad conjunta preservada. (Monrad, 2018)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la prevalencia de esta enfermedad varía entre 0.3 a 1% en el mundo, es más común que se presente en el sexo femenino, con relación mujer-hombre de 3-1, aunque en Latinoamérica hay cifras de 8:1. En países desarrollados, además la OMS menciona que durante los 10 primeros años del desarrollo de la enfermedad los pacientes de esta enfermedad no logran mantener un trabajo de tiempo completo (*WHO | Chronic rheumatic conditions*, s. f.).

Estudios mencionan que las cifras más altas de se encuentran en las tribus indias americanas y esquimales teniendo un porcentaje del 3%, mientras que las cifras más bajas están en África y Asia con valores del 0.2%, en países europeos como España donde se encontró que la prevalencia de AR fue 0.3 a 1.6% (Carmona, 2002)

Según el Ministerio de Salud Pública en Ecuador hace referencia que a nivel de Latinoamérica existe una prevalencia del 0.4%, en la guía menciona que en Ecuador no se dispone cifras sobre el perfil epidemiológico de esta patología (*GPC_Artitis_Reumatoide.pdf*, s. f.)

Se considera una enfermedad grave que tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se ha demostrado los pacientes desarrollan una enfermedad progresiva que es impredecible y se caracteriza por la presencia de daño articular, deterioro de la capacidad funcional y con un desenlace de la enfermedad que aumenta significativamente la morbimortalidad de los pacientes. (Betún Garrido, 2016)

El diagnóstico de artritis reumatoide es clínico, de acuerdo con el American College of Rheumatology y a la European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) en el 2010 establecieron ciertos criterios que ayudan a los profesionales a clasificar correctamente la AR, y dan mucha importancia a los hallazgos analíticos: marcadores serológicos (FR y Anti-CCP) y reactantes de fase aguda (Aletaha et al., 2010)

En el diagnóstico clínico, se va apoyando con pruebas de laboratorio e imagen. A todo paciente con inflamación de una o más articulaciones se debe solicitar reactantes de fase aguda,

como proteína C reactiva (PCR) y/o velocidad de sedimentación globular (VSG), factor reumatoide (FR) y anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado (Anti-CCP). Los reactantes de fase aguda: VSG y PCR, tienen una estrecha relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad. La PCR es más específica que la VSG. Se correlaciona con la actividad de la enfermedad y daño radiológico a 5 años. La presencia de FR positivo predice el desarrollo de artritis reumatoide y la aparición de erosiones. La persistencia de títulos elevados se asocia a mal pronóstico de la enfermedad. Anti-CCP tiene mayor especificidad que FR, se asocia al desarrollo de erosiones y a una enfermedad persistente. Se recomienda su determinación en artritis reumatoide de reciente inicio o en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. La existencia en un paciente de FR y Anti-CCP tiene un valor predictivo positivo para artritis reumatoide del 100%.

Para contribuir al conocimiento del tema, se planteó la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la relación entre la serología y las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 – 2020?, esto es; debido a que a nivel local y nacional no existen estudios acerca de la determinación de marcadores serológicos, como factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinados, ni hay evidencia acerca de las manifestaciones clínicas que se presentan en nuestra población. Este estudio permitirá determinar la importancia de realizar más trabajos de investigación acerca de la Artritis Reumatoide para conocer con más precisión acerca del diagnóstico y seguimiento correcto y específico de los pacientes con artritis reumatoide tomando en cuenta todos los marcadores serológicos y las manifestaciones clínicas más prevalentes en nuestra población.

El objetivo principal de la presente investigación es:

- Determinar la relación entre la serología y las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja periodo 2019 –2020

Y los objetivos específicos son:

- Conocer los valores de factor reumatoide y de los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020.
- Describir las manifestaciones clínicas presentes en la artritis reumatoide en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020.

- Establecer la relación entre los valores de factor reumatoide y de los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado y las manifestaciones clínicas en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020.

.

4 Revision de Literatura

4.1 Artritis reumatoide (AR)

La AR es un trastorno autoinmune de larga evolución, que afecta principalmente a las articulaciones provocando inflamación, la cual produce daño articular erosivo y a su vez deterioro progresivo, se manifiesta con distintos niveles de deformidad y limitación funcional en la mayoría de los pacientes, esta enfermedad también presenta signos y síntomas clínicos extraarticulares ocasionando alteraciones en cartílago, tendones, pulmón- pleura, corazón-pericardio, piel, vasos sanguíneos. etc. (García et al., 2012) (Monrad, 2018)

Muchos profesionales establecen que la AR en fase temprana inicia desde el comienzo de los síntomas hasta 3 años posterior a ellos, sin embargo está claro que esta patología no inicia al momento de la aparición de los síntomas, si no que cuando estos aparecen esta enfermedad ya estaba causando daño por ende se considera que la fase temprana es desde el inicio de los síntomas hasta el primer año, se ha incluido en la literatura AR de comienzo muy temprano haciendo mención a la evolución de la enfermedad en pocos meses (Massardo, 2008)**.**

Es de conocimiento profesional que la autoinmunidad es un proceso que antecede a la etiopatogenia de la AR, de manera que los pacientes que presentan esta patología mantienen anticuerpos contra diversos antígenos, entre los que podemos mencionar son los anticuerpos contra los aminoácidos citrulinados, los cuales dentro de su mecanismo de acción mediada por la enzima peptidil-arginina deiminasa, deiminiza la arginina convirtiéndolos en citrulina (Massardo, 2008).

De acuerdo con el American College of Rheumatology y a la European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) en el 2010 establecieron ciertos criterios que ayudan a los profesionales a clasificar correctamente la AR (Cuadro 1), por lo tanto, podemos confirmar de acuerdo con esta tabla de criterios que si el total de la suma de puntos es igual o mayor a 6 será catalogado como AR.(Aletaha et al., 2010).

Cuadro 1. Criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide (ACR / EULAR)

Población blanca: (¿Quienes deberían ser incluidos?)
Pacientes que:
1: Tengan al menos una articulación con clínica de sinovitis (tumefacción)** y
2: Cuya sinovitis no pueda explicarse por otra enfermedad.

Criterios de clasificación: (se requiere un puntaje de 6/10 para que el paciente sea clasificado definitivamente con diagnóstico de AR)	
A: Articulaciones comprometidas:	
- 1 articulación grande	0
- 2 a 10 articulaciones grandes ^	1
- 1 a 3 articulaciones pequeñas + (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	2
- 4 a 10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de grandes articulaciones)	3
- Más de 10 articulaciones (con al menos 1 articulación pequeña)**	5
B: Serología (se requiere al menos de un resultado ara realizar la clasificación)	
- FR - y anti ACPA -	0
- FR + a títulos bajos o ACPA + a títulos bajos	2
- FR + a títulos altos y ACPA + a títulos altos	3
C: Reactantes de fase aguda (se requiere al menos de un resultado para realizar la clasificación)	
- VSG o PCR normal	0
- VSG o PCR anormal	1
D: Duración de síntomas	
- Menos de seis semanas	0
- Seis semanas o más	1

AR: Artritis Reumatoide. FR: Factor Reumatoide. ACPA: Anticuerpos anticitrulinados (siglas en inglés). VSG: velocidad de sedimentación globular o eritrosedimentación. PCR: proteína C reactiva.

**Tiene que haber evidencia de sinovitis clínicamente activa (tumefacción) al menos en una articulación, determinada por un evaluador especializado. Todas las articulaciones pueden ser asignadas para este propósito salvo las articulaciones interfalángicas distales, las primeras metatarsofalángicas y las primeras carpometacarpianas ya que suelen estar comprometidas en artrosis.

^ Articulaciones grandes: hombros, codos, rodillas, cadera, tobillos.

+Articulaciones pequeñas: articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, segunda a quinta metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñeca.

Fuente: Guia de práctica clínica de Artritis Reumatoide, Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2017)

4.1.1 Manifestaciones clínicas. Algo muy característico pero no patognomónico de la AR es el inicio insidioso y progresivo del dolor y la inflamación de una o varias articulaciones de manera simétrica y bilateral, viene acompañado con rigidez matutina donde generalmente los pacientes la refieren como "dificultad para mover las articulaciones de los dedos y manos al levantarse de la cama, que después de cierto periodo de tiempo cede" (E. Batlle Gualda et al., s. f.)

4.1.1.1 Manifestaciones articulares. Como ya se ha mencionado la AR presenta un cuadro de poliartritis que por lo común tiende a afectar a las extremidades superiores del cuerpo, produciendo así artritis simétrica de las articulaciones de las manos como las interfalángicas o las del carpo, así mismo puede afectar a cualquier otra articulación diartrodial (Lozano, 2001)

4.1.1.1.1 Tumefacción. Este síntoma es propio del proceso inflamatorio que se presenta en la AR, se puede evidenciar porque a la inspección dentro del examen físico se observa un incremento del diámetro o volumen de la articulación, este proceso ocurre cuando el líquido inflamatorio se acumula en las muñecas, tobillos, codos etc. No obstante la tumefacción de articulaciones grandes y profundas como cadera, hombros por lo general no se logra observar a simple vista ya que están recubiertas de tejido celular subcutáneo (Romero Jurado, 2010).

4.1.1.1.2 Dolor. Este síntoma es uno de los irritantes e incómodo para los pacientes con AR, se intensifica cuando el paciente intenta realizar movimientos con la articulación afecta, existen periodos donde el dolor incrementa en las exacerbaciones los pacientes suelen referirse a este dolor como "insoportable". (Romero Jurado, 2010)

4.1.1.1.3 Rigidez matutina. Básicamente se define como la incapacidad o dificultad para realizar movimientos con las articulaciones afectadas posterior a un periodo largo de descanso durante la noche, generalmente este periodo de rigidez tiene un tiempo de duración mínimo de 10 minutos, puede ser leve como severo llegando al punto de incapacitar al paciente de realizar movimientos como por ejemplo: estirar los dedos de las manos, o hacer un puño, curiosamente los movimientos leves y pausados, además del ejercicio suelen ser parte del tratamiento fisioterapéutico. (Romero Jurado, 2010)

4.1.1.1.4 Evolución de las manifestaciones articulares. Es evidente que a falta de un tratamiento oportuno los síntomas pueden empeorar con el tiempo, siendo más severos en los periodos de exacerbación de la enfermedad, a pesar de ello, existen casos de remisión espontánea de los síntomas o en su defecto van progresando rápidamente. En estadios más avanzados a medida que la deformidad de los huesos avanza y lesiona los cartílagos articulares, se marca más la limitación de la movilidad, es muy característico de esta enfermedad presentar el desarrollo de la deformidad de Boutonuere, deformidad en "cuello de cisne" o deformidad

del primer dedo de la mano en “Z” aquí durante estos estadios las deformaciones son irreversible en comparación con lo que se puede lograr en las etapas tempranas de la enfermedad, además de afectar al cartílago, también afecta a tejidos subyacentes de los huesos como los tendones provocando tendinitis, es por estas razones que es de suma importancia diagnosticar y brindar tratamiento oportuno y adecuado a las personas en etapas tempranas de la enfermedad, para enlentecer las complicaciones que vienen con ella. (Lozano, 2001)

4.1.1.1.5 Manos y muñecas. En la AR las articulaciones de las manos son las más afectadas, alrededor del 90% de pacientes con esta patología presentan compromiso de estas articulaciones, siendo las más afectadas: las metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, por el contrario, las menos comunes son: interfalángicas distales. Por otro lado, alrededor del 60% de pacientes con AR tiene alteraciones en las articulaciones de la muñeca, como mencionamos anteriormente la afectación articular es bilateral, es importante recalcar que las articulaciones afectadas presentan cierto grado de tumefacción por lo que en un examen general médico, se puede evidenciar el aumento del diámetro de los nudillos, además de la inflamación en el dorso y palma de la mano, conforme la enfermedad progresa el dolor y la deformidad de los dedos empieza a dificultar el cierre de la mano, así como los movimientos de flexión y extensión. Además del dolor y la tumefacción que se presentan en las manos, existe una patología que se presenta frecuentemente en la AR, el síndrome del túnel carpiano se produce cuando existe hipertrofia sinovial y esta se localiza en el canal carpiano, provocando compresión de nervio mediano, provocando en el paciente parestesias nocturnas, muy dolorosas y en ocasiones evoluciona a atrofia de la eminencia tenar. (Lozano, 2001) (Romero Jurado, 2010)

4.1.1.1.6 Pies y tobillos. Alrededor del 90% de las personas que tienen AR presentan alteración en las articulaciones del pie, en especial las metatarsofalángicas, en tanto que los tobillos están afectados en un 80%, el síntoma inicial como se mencionó anteriormente en el dolor y en estas regiones se presenta en la zona dorsal, provocando una exacerbación cuando la persona camina y ejerce una presión en la parte lateral de los pies, del mismo modo el dolor aumenta cuando el paciente usa calzado ajustado, en cuanto al tobillo el dolor también es el síntoma inicial, sin embargo es más característico encontrarlo en la cara anterior del tobillo, en zona del astrágalo, en etapas más avanzadas de la enfermedad la AR llega a imposibilitar al paciente de caminar, o incluso apoyar el pie sobre el suelo, sin el tratamiento adecuado puede deformarse la articulación dando paso al llamado “ antepié triangular” en donde la parte anterior

del pie aumenta de tamaño, el dedo gordo del pie empieza a desviarse mientras que los demás dedos permanecen en flexión (Romero Jurado, 2010).

4.1.1.1.7 Rodillas. Debido a que las rodillas están sometidas a presión de la sinovial, esto puede dar lugar a una evaginación posterior de la membrana que puede dar origen a un quiste de Baker, este por lo general tiende a ser doloroso, en algunos casos este quiste se rompe, dejando caer el contenido de este en toda la región posterior de la pierna, lo que da lugar a un cuadro similar o muy parecido de tromboflebitis (Lozano, 2001).

Es muy común que pacientes que presenten dolor en esta zona, mantengas las rodillas en flexión, sin embargo, si se mantienen por largo plazo en esta única posición tienden a tener rigidez de estas, así mismo cuando las rodillas se mantienen fijas formando un ángulo hacia afuera presentará rodilla valga (genu varum) y con ángulo hacia dentro, rodilla valgum (genu valgum).

La falta de un diagnóstico y tratamiento adecuado y a tiempo, las deformidades articulares pueden ser tan severas que llegan afectar a ligamentos y tendones, terminando en cojera e incluso imposibilidad de la marcha (Romero Jurado, 2010).

4.1.1.1.8 Hombros. La inflamación en esta región no suele ser tan evidente, debido a que la articulación glenohumeral está cubierta por el músculo deltoides, pacientes con AR también tienen molestias en la articulación acromioclavicular pero tampoco es muy evidente en las fases iniciales, por otro lado el dolor tiene cierta peculiaridad ya que el paciente lo siente cuando intenta realizar movimientos de rotación o abducción- aducción, o bien cuando el paciente deja caer el peso de su cuerpo sobre su extremidad superior al momento de acortarse, la deformidad puede llegar a ser tan severa que en ocasiones existe una luxación de la cabeza del húmero. Sin el tratamiento adecuado esta articulación puede permanecer en aducción fija y conjuntamente existe una pérdida de masa muscular (deltoides)

4.1.1.1.9 Codos. Uno de los primeros hallazgos clínicos del examen general en AR es la pérdida de la extensión del codo, conjuntamente se presenta con la inflamación y edema en la región posterolateral del codo, dentro de las manifestaciones clínicas adicionales está la presencia de nódulos, bursitis y quistes sinoviales ante cubitales que tienden a comprimir los nervios adyacentes, conforme la enfermedad avanza el tejido de granulación o pannus empieza a atacar la articulación en los márgenes donde el cartílago no la protege, en etapas posteriores el pannus inflamatorio ingresa a la articulación y se extiende a través de ella provocando daño en el cartílago y en los huesos, en etapas finales el pannus invade tendones y ligamentos que predisponen a la inestabilidad, esto clínicamente se manifiesta con el sonido que refieren los pacientes “clics o chasquidos” dolorosos, además pueden presentar deformidad, subluxación,

luxación, fractura y fragmentación del hueso, adicional a esto el paciente presenta dificultad para realizar movimientos de pronación y supinación (Studer & Athwal, 2011).

4.1.1.1.10 Cadera. Dentro de las afecciones que produce la AR, alrededor del 10-30% de los pacientes con esta patología tienen alteraciones o malestar en la cadera, inicialmente se presenta con dolor en las ingles y región glútea, el tipo de dolor es continuo e incluso puede estar durante el reposo y aumenta su intensidad cuando el paciente intenta ponerse de pie o incluso caminar, muchos pacientes adoptan una posición en la que logre disminuir el dolor, en donde la rodilla está semiflexionada y rotada hacia afuera, sin embargo a pesar que disminuye el dolor con esta posición se dificulta ponerse de pie (Romero Jurado, 2010).

4.1.1.1.11 Columna vertebral. Incidencia de procesos inflamatorios y erosivos de la AR en la columna cervical varía entre el 9 al 88%, la subluxación e inestabilidad de la columna por lo general se manifiestan en los estados tempranos de la enfermedad durante los 2 a 10 años de haber diagnosticado AR, en la columna cervical las vértebras C1- C2 son las que presentan mayor inestabilidad y debilitamiento de los ligamentos antloaxiales por lo que la subluxación atlantoaxial es muy común, de esta subluxación la anterior es más común, tiene un porcentaje de frecuencia del 75% de los pacientes, en tanto que la posterior y lateral no son comunes. Es importante recalcar que alrededor de ⅓ de los pacientes con subluxación no presentan síntomas durante varios años por lo que es de suma importancia que este cuadro sea considerado por cirujanos de columna, dermatólogos o médicos generales para lograr un diagnóstico y tratamiento adecuado y a tiempo, con el fin de evitar complicaciones graves en las que incluyen tetraplejia, compresión medular y en algunos caso muerte súbita(Na et al., 2018).

4.1.1.2 Manifestaciones extra articulares. La AR es considerada como una enfermedad sistémica, debido a que no solo afecta a las articulaciones, también puede presentar manifestaciones extraarticulares como presencia de nódulos reumatoides, vasculitis, o sintomatología pulmonar, adicional a esto la AR está altamente asociada a una alta prevalencia de presentar comorbilidades sistémicas, la prevalencia de presentar manifestaciones extraarticulares varía entre 18 a 41% de los casos. En años recientes, nuevas estrategias terapéuticas han permitido tener un mejor control de esta enfermedad, así como disminuir el riesgo de severidad de las manifestaciones clínicas extra articulares cuando se presentan. (Marcucci et al., 2018).

4.1.1.2.1 Vasos sanguíneos. La vasculitis reumatoide es un proceso inflamatorio que afecta a los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, puede manifestarse con una afectación generalizada en los órganos y por lo general se asocia a un mal pronóstico, existen varios tipos de predictores o factores predisponentes para la vasculitis reumatoide como algunos tipos de

antígeno leucocitario humano (HLA), sexo masculino, el tabaquismo o la enfermedad erosiva nodular seropositiva de larga duración (Abdulqader et al., 2016).

La presentación clínica de la vasculitis reumatoide ocurre en pacientes con AR de larga duración, erosiva y deformante, el tiempo entre el diagnóstico de AR y la aparición de vasculitis varía entre 10 a 14 años aproximadamente. La aparición de vasculitis por lo general se manifiesta con fiebre, pérdida de peso, niveles altos en los reactantes de fase aguda (PCR-VSG), trombosis y anemias crónicas, sin embargo, a pesar de que hay casos en los que los niveles de completo se encuentran normales o elevados también se ha visto que pacientes con vasculitis reumatoide se encuentra hipocomplementemia. Como se mencionó anteriormente la presentación clínica de esta patología es muy variada y depende del tamaño de los vasos sanguíneos a los que afecta o el tipo de órgano. la piel y los nervios periféricos son los más comunes en ser afectados seguidos de los ojos y el pericardio (Makol et al., 2015).

4.1.1.2.2 Nódulos reumatoides. Son la manifestación extra-articular más común en la AR, acerca del 25% de pacientes adultos con AR los presentan, además el 90% de los pacientes que han sido diagnosticados con AR y nódulos subcutáneos dan positivo para el factor reumatoide (FR) y el 40% de los pacientes seropositivos presentan nódulos subcutáneos, por otro lado los nódulos reumatoides son predictores clínicos de artritis severa, seropositividad, erosiones articulares y vasculitis, la presencia de los mismos sugiere empezar un tratamiento subyacente al de AR para evitar secuelas (Munns & Ruff, 2014).

Los nódulos reumatoides son duros, no dolorosos, y móviles en el tejido celular subcutáneo, sin embargo también podrían estar unidos a estructuras más profundas como periostio, fascia o incluso tendones, el tamaño de estos nódulos varía de 2 mm a más de 5 mm y pueden crecer o disminuir su diámetro, por lo general estos nódulos se suelen encontrar en las prominencias óseas, superficies extensoras del cúbito proximal y el olecranon, en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, etc. y ocasionalmente se ubican en la esclerótica, pabellón auricular , cuidas vocales, pared abdominal o en los músculos (Tinge & Barankin, 2005)

4.1.1.2.3 Corazón.

Estudios mencionan que los pacientes diagnosticados con AR tienden a ser más propensos a enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis o infartos agudos de miocardio (IAM). Así se encontró que el riesgo de presentar IAM en pacientes con AR es el doble que en pacientes que no presentan AR, además en la enfermedad de larga duración de al menos 10 años el riesgo se triplica (Cojocaru et al., 2010).

La pericarditis es la manifestación cardiaca más común de la AR, sin embargo, está por lo general cursa de manera asintomática, autopsias encontraron inflamación pericárdica en 50% de los pacientes con AR, suele presentarse en pacientes con FR positivo con nódulos reumatoides, también en autopsias de ha revelado presencia de miocarditis con nódulos reumatoides, la fibrosis miocárdica puede provocar alteraciones en la conducción eléctrica del corazón. Puede presentarse endocarditis con presencia de nódulos en las válvulas aortica o mitral lo que ocasiona disfunción valvular, por otro lado la AR provoca disminución de la distensibilidad de la aorta abdominal en mujeres y estas alteraciones se correlacionan con la severidad de la enfermedad (Cojocaru et al., 2010)

4.1.1.2.4 Pulmones. Los pulmones es otro sitio común donde se presentan manifestaciones clínicas extra-articulares de AR, pueden afectar a las vías respiratorias, parénquima, vasculatura pulmonar y a la pleura, ciertos reportes mencionan que alrededor del 50% de los pacientes con AR presentan afectación pulmonar, sin embargo, este valor puede variar dependiendo del tipo de estudio que se realice, o de la población estudiada y si presenta o no síntomas, ya que por lo general estas compromiso pulmonar se detecta con pruebas de imagen. dentro de las patologías más comunes que afectan al intersticio pulmonar son las neumonías intersticiales, seguido de una neumonía no especificada, neumonía intersticial linfocítica y daño alveolar difuso (Marcucci et al., 2018).

Por otro lado se puede presentar derrames pleurales que suelen ser exudados con recuentos mixtos de células y una concentración elevada de proteínas, esta enfermedad se asocia a pericarditis exudativa y con enfermedad pulmonar intersticial, los derrames pleurales son comunes en las manifestaciones extra-articulares aunque no siempre se los reconoce clínicamente, por lo general esta patología es asintomática, también se pueden presentar nódulos pulmonares parenquimales y no suelen desarrollar síntomas, se encuentran en pacientes con FR positivo con nódulos en otros lugares del cuerpo. La fibrosis pulmonar intersticial difusa en la AR tiende a ocurrir con más frecuencia en pacientes masculinos con RF positivos con enfermedad nodular de larga duración (Cojocaru et al., 2010)

4.1.1.2.5 Ojos. La afección más frecuente en esta región es la queratoconjuntivitis seca, afecta al 10% aproximadamente de los pacientes con AR, se observa con frecuencia junto con xerostomía en un síndrome de Sjogren secundario. La epiescleritis es menos común, se presenta en al menos 1% de los pacientes y generalmente es una condición autolimitada, sin embargo la

escleritis es un progreso más agresivo y doloroso, consiste en una inflamación de la esclerótica (Cojocaru et al., 2010).

La queratitis ulcerosa periférica es otra manifestación ocular presenta una prevalencia del 3% y podría presentarse como una forma de escleritis, generalmente en sujetos con enfermedad de larga duración, los síntomas que se asocian a esta condición son el dolor y enrojecimiento del ojo que afecta a ambos ojos en 40% de los casos (Marcucci et al., 2018).

4.1.1.2.6 Hematológicas. Los pacientes con AR pueden presentar varias alteraciones hematológicas que pueden instaurarse al inicio de la enfermedad o bien en el curso de esta, entre las alteraciones tenemos anemia, neutropenia, trombocitopenia, trombocitosis, eosinofilia, así como también neoplasias hematológicas. La anemia es una de las más frecuentes y su causa es por diversas causas como hemorragia digestiva, inducida por fármacos, supresión medular o una eritropoyesis ineficaz, anemia crónica es común que se presente en la AR donde esta tiene relación con el grado de inflamación articular (Cojocaru et al., 2010).

4.1.2 Patogénesis. La AR es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica que está influenciada por factores genéticos y ambientales, en los últimos años se ha incrementado la atención en estudiar nuevos genes que codifican la señalización de los linfocitos y que intervienen en las moléculas y enzimas que regulan el estrés oxidativa, por otro lado el existen factores como el tabaquismo, dieta, obesidad, infecciones y microbiota han sido mencionados como predisponentes para desencadenar esta enfermedad (Croia et al., 2019).

Existen múltiples desencadenantes iniciales y vías que están involucradas en la patogenia de enfermedades autoinmunes, incluida la citrulinación de proteínas, la detección de ácidos nucleicos, la disbiosis y el escape y activación de células T y B autor reactivas de la tolerancia central. La citrulinación de proteínas es un paso esencial en el inicio de la respuesta autoinmune y la producción desregulada de proteínas citrulinadas en las articulaciones de la AR se denomina colectivamente citrulinoma de AR, seguido está la aparición de las manifestaciones clínicas con respuestas inflamatorias contra las células sinoviales de las articulaciones, la citrulinación es una modificación postranscripcional catalizada por peptidil arginina deiminasas (PADI) en la que los residuos de arginina se convierten en citrulinas neutras, estos cambios pueden generar diferentes epítopes los cuales el sistema inmune es intolerante por lo que desencadenan una reacción inmunitaria frente a los antígenos citrulinados. Entre las proteínas citrulinadas que se acumulan en la sinovia solo unas pocas se han identificado como antígenos para la AR, y son objetivos de ACPA como el fibrinógeno, alfa-enolasa, vimentina e histonas. En la AR y la mayoría de las enfermedades autoinmunes involucran respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas que desarrollan múltiples mecanismos para controlar la autor

reactividad, la ineficiencia de la tolerancia central, como resultado del defecto en estos mecanismos, es un mecanismo clave para la autoinmunidad (Zamanpoor, 2019).

Las alteraciones en el ecosistema de microorganismos residiendo en las superficies mucosas y la piel (microbiota) puede llevar a procesos patológicos que incluyen enfermedades autoinmunes que afectan al intestino y varios órganos distantes. Se han notificado alteraciones de la microbiota en pacientes con síndromes reumáticos clínicos, incluida la AR. La microbiota intestinal contribuye a la patogenia de la AR al alterar el sistema inmunológico innato y adaptativo a través de la inducción de la citrulinación de la auto proteína en las células inmunes, como los neutrófilos, y la producción de citocinas inflamatorias y autoanticuerpos en individuos susceptibles (Zamanpoor, 2019).

Estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y estudios de replicación independientes lograron identificar genes que están potencialmente asociados al desarrollo de AR, es especial el complejo de histocompatibilidad (MHC), divididos en clase I (HLA-A,B,C), clase II (HLA-DR-DP-DQ) y subregiones de la clase III, mediante estos estudios se determinó que el HLA-DR, proporciona una alta contribución genética para desarrollar AR, (Croia et al., 2019).

El vínculo más firme entre los alelos MHC o HLA y RA es la asociación con el "epítopo compartido" en la tercera región hipervariable del locus HLA-DRB1. El epítopo compartido se refiere a un motivo de secuencia de cinco aminoácidos conservado común (QKRAA) en los residuos 70 a 74 de la cadena DRβ.49 Los alelos HLA-DRB1 que codifican un epítopo compartido confieren una susceptibilidad particular a desarrollar AR positiva para ACPA. La contribución de los alelos del epítopo compartido HLA-DRB1, como los alelos HLA-DRB1 * 01 y HLA-DRB1 * 04, podría explicar el 18% de la heredabilidad de la AR en pacientes con ACPA positivos y el 2,4% en la AR con ACPA negativa. Se ha sugerido que los alelos HLA contribuyen hasta alrededor del 40% del riesgo genético en la AR. Esto fomenta la investigación de otros genes (genes no MHC) en todo el genoma que pueden conferir riesgo de susceptibilidad en la AR (Zamanpoor, 2019).

4.1.3 Epidemiología. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la prevalencia de esta enfermedad varía entre 0.3 a 1% en el mundo, es más común que se presente en el sexo femenino, con relación mujer-hombre de 3-1, aunque en Latinoamérica hay cifras de 8:1. En países desarrollados, además la OMS menciona que durante los 10 primeros años del desarrollo de la enfermedad los pacientes de esta enfermedad no logran mantener un trabajo de tiempo completo (WHO | Chronic rheumatic conditions, s. f.).

Otros estudios mencionan que las cifras más altas de se encuentran en las tribus indias americanas y esquimales teniendo un porcentaje del 3%, mientras que las cifras más bajas están

en África y Asia con valores del 0.2%, en países europeos como España un estudio encontró que la prevalencia de AR fue 0.3 a 1.6% (Carmona, 2002).

Según la Guía de Práctica Clínica de Artritis Reumatoide del Ministerio de Salud Pública en Ecuador hace referencia que a nivel de Latinoamérica existe una prevalencia del 0.4%, en la guía menciona que en Ecuador no se dispone cifras sobre el perfil epidemiológico de esta patología (*GPC_Artitis_Reumatoide.pdf*, s. f.).

4.1.3.1 Artritis por sexo. Observamos las características de la enfermedad en cada grupo:

4.1.3.1.1. Artritis en sexo femenino. Varios estudios han mencionado que en general las enfermedades autoinmunes son más comunes en mujeres que en varones, Como parte de los trastornos autoinmunes, la AR es más común en las mujeres, que son de dos a tres veces más propensas a desarrollar la enfermedad que los hombres, y los datos sugieren un aumento progresivo de la incidencia de AR en las mujeres durante las últimas décadas. Desde un punto de vista patogénico, las mismas diferencias hormonales junto con factores genéticos y ambientales pueden desempeñar un papel importante en la alteración del sistema inmunológico hacia un proceso autoinmune, confirmado por el inicio de la enfermedad autoinmune y la fluctuación cuando ocurren cambios hormonales, como se observa durante la pubertad. embarazo, terapia de reemplazo hormonal (TRH) y menopausia (Favalli et al., 2019).

La AR afecta alrededor de 1% de toda la población occidental, teniendo una prevalencia de aparición entre la cuarta y quinta década de la vida, la mayoría de las pacientes mujeres que presentan AR son de mediana edad, aunque se puede presentar en cualquier edad o sexo, como se mencionó anteriormente existe una mayor predisposición de las enfermedades autoinmunes en mujeres y las posibles razones de esta disparidad sexual puede explicarse desde un punto de vista genético hasta hormonal. L a actividad de la enfermedad en el sexo femenino tiene a mejorar en un 75% en todas las pacientes embarazadas, mientras que después del parto se puede presentar reagudizaciones, es válido mencionar que los anticonceptivos orales pueden proteger contra la AR, en tanto que la terapia de remplazo hormonal está en controversia ya que puede predisponer para presentar AR.

Existe un estudio donde se analiza las diferencias entre pacientes con AR de sexo masculino y femenino, en este estudio concluyeron que: Las mujeres con AR tenían una edad más temprana al inicio que sus homólogos masculinos (38,07 años frente a 42,99 años). Las mujeres tenían una duración de la enfermedad más prolongada que los hombres (12 vs 7 años). La prevalencia de poli autoinmunidad fue significativamente diferente entre géneros y fue encontrada con más frecuencia en mujeres (Barragán-Martínez et al., 2012)

4.1.3.1.2. Artritis en sexo masculino. Este grupo es el menos afectado por no tener el factor de riesgo asociado a los efectos hormonales, sin embargo, existen un estudio de casos- controles donde se toma en cuenta los antecedentes y entre ellos se menciona el tabaquismo, determinaron que este aumenta el riesgo de que los pacientes masculinos presenten AR. Por otro lado se sabe que los marcadores genéticos y el sexo interactúan, como se mención o anteriormente el epítopo compartido por HLA-DBR1 predispone a la AR, sin embargo un estudio demostró que el efecto predisponente de la mujer en relación con el sexo masculino era máximo o superior en los individuos que no codificaban este epítopo, y disminuido con el aumento de alelos del epítopo, este estaba completamente ausente en los individuos homocigotos (Kvien et al., 2006).

Otro estudio exploró patrones de la AR en mujeres y hombres, compararon 55 casos masculinos y 110 casos femeninos que desarrollaron AR entre 1970 y 1985, que residieron y tuvieron acceso a atención médica en el condado de Olmsted- Minnesota durante 10 años de recibir diagnóstico de AR, los resultados que obtuvieron fue: la enfermedad erosiva fue más frecuente en hombres que en mujeres (72% vs 55% respectivamente) y tendió a ocurrir antes (46% vs 31%), además se encontró que los nódulos reumatoides y la enfermedad pulmonar reumatoide fueron manifestaciones típicas en los hombres, en tanto que las mujeres tendieron a desarrollar síndrome sicca (Weyand et al., 1998)

4.1.3.1 Artritis por edad. La artritis reumatoide se manifiesta de distinta manera según el grupo de edad donde se presente, esto debido a que con la edad va declinando la función inmune del organismo, aumentando así la frecuencia de infecciones, trastornos malignos y trastornos autoinmunes, junto con un descenso en la supervivencia y la respuesta inmunológica normal, lo que se denomina inmunosenescencia**.**

4.1.3.1.1. Artritis en grupos de edad de 18 a 49 años. Este grupo etario tiene menor incidencia en comparación con otros grupos, la AR se presenta en 3.6% aproximadamente en pacientes mujeres y 1.7% en hombres, sin embargo estudios mencionan que la causa genética de esta enfermedad está influenciada por el HLA II, el cual no solamente actúa en la incidencia sino también a la edad de aparición de la enfermedad, los pacientes con manifestación de la enfermedad a edades tempranas presentan mayor prevalencia de tener HLA DBR1*04 en tanto que pacientes ancianos presentan otro tipo de HLA el cual se lo mencionara más adelante, la incidencia de esta enfermedad está en aumento debido a muchos factores de riesgo tales como tabaquismo, estrés, mala alimentación, etc. Sin embargo las manifestaciones clínicas en este grupo etario no son tan severas a diferencia de los adultos mayores por lo que pueden pasar desapercibidas por algunos años, o los pacientes no le prestan la atención necesaria por ende se dificulta el diagnóstico y tratamiento temprano, además se ha demostrado que pacientes

adultos- jóvenes con FR positivo tienen peor pronóstico que los seronegativos, se evidencio que las articulaciones más afectadas en este grupo de pacientes fueron la de los pies (Papadopoulos et al., 2003).

4.1.3.1.2. Artritis en grupos de edad de 50 a 64 años. En este grupo etario existe mayor incidencia de esta patología, afectando más a pacientes mujeres que a varones, es curioso que en pacientes de este grupo con seropositividad negativa muestran una prevalencia creciente de presentar el HLA DBR1 *13/*14, con respecto a su cuadro clínico se manifiestan con mayor compromiso de articulaciones y mayor prevalencia de tener formas atípicas de la enfermedad como sinovitis simétrica, seronegativa con edema y fóvea (RS3PE) y formas similares a la polimialgia reumática. El objetivo terapéutico de estos pacientes es controlar las manifestaciones clínicas, evitar daño estructural en las articulaciones, preservar la función y autonomía del paciente y disminuir la mortalidad por esta enfermedad, a pesar de todo, muchos autores recomiendan que se debe iniciar un tratamiento menos agresivo en comparación a pacientes de inicio temprano de la enfermedad por las diferentes comorbilidades y mayor probabilidad de interacción farmacológica debido a las mismas (Horiuchi et al., 2017).

4.1.3.1.3. Artritis en grupos de edad mayores a 65 años. La frecuencia de AR a partir de los 65 años es baja, sin embargo, pacientes a quienes se les diagnostica esta enfermedad en esta etapa de la vida tiende a tener una forma más severa de la misma, debido a que el proceso de envejecimiento afecta al sistema inmune innato como al adaptativo, lo que se traduce en un aumento de la inflamación crónica, además de las múltiples comorbilidades que los pacientes de esta edad presentan o tienen un alto riesgo de tenerlas. El inicio de la AR en pacientes adultos mayores tiene un patrón de inicio súbito, compromiso sistémico y peores resultados en comparación con pacientes que presentan esta enfermedad tempranamente, por lo tanto uno de los objetivos de los profesionales de la salud al iniciar un tratamiento en estos pacientes es evaluar el costo beneficio del paciente debido a los múltiples efectos adversos que pueden presentar por las comorbilidades de base, todo esto puede influir al tomar decisiones terapéuticas por lo que los médicos terminan eligiendo un enfoque menos agresivo en este grupo etario(Serhal et al., 2020).

4.2 Diagnóstico de la artritis reumatoide.

El diagnóstico temprano de esta enfermedad puede conducir a un tratamiento oportuno y mejores resultados para evitar la rápida progresión de la enfermedad y comorbilidades que la AR deja. Inicialmente el diagnóstico de AR se basa en el alto índice de sospecha basado en los antecedentes personales, y un examen físico general adecuado, como se mencionó anteriormente el ACR/EULAR modificaron los criterios para el diagnóstico de la misma, estas

pautas tienen el objetivo de identificar AR entre los pacientes que presentan sinovitis en al menos 1 articulación en ausencia de otra explicación de la sinovitis, para confirmar el diagnóstico mediante estos criterios se necesita igual o mayor a 6 puntos sobre 10, además se toman en cuenta la presencia de anomalías serológicas como presencia del factor reumatoideo (FR) o el anticuerpo anti-péptido citrulinado, elevaciones de reactantes de fase aguda como VSG o PCR, y duración de los síntomas (Littlejohn & Monrad, 2018)

4.2.1 Pruebas específicas para la artritis reumatoide. Las pruebas son las siguientes:

· Anticuerpos antipéptidos citrulinados (Anti-CCP)

· Factor Reumatoide (FR).

· Proteína C Reactiva (PCR)

4.2.1.1 Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados (Anti-CCP). Los péptidos citrulinados son proteínas que han sufrido una modificación postraduccional en la que los residuos de arginina se han convertido en citrulina por la enzima peptidil arginina deiminasa dependiente del calcio. Estos anticuerpos muestran una especificidad diagnóstica alta y se encuentran dentro de los criterios de clasificación de la AR, además demuestra ser casi exclusivo para AR con una especificidad combinada del 95%, presagian un valor pronóstico lo que conlleva a tener asociaciones sólidas con la actividad de la enfermedad, progresión radiográfica y aumento de la mortalidad por ende tiene un alto valor diagnóstico. El lugar donde se produce los anti- CCP son las células plasmáticas del líquido sinovial y en los plasmablastos circulantes, es de suma importancia determinar dónde ocurre la citrulinación, lo cual es fundamental para conocer cuáles son los primeros eventos que conducen a la aparición de AR, como los anti- CCP se encuentran presentes en la circulación años antes de desarrollar sintomatología, ha existido especulación sobre que la expresión de Anti- CCP se origina en sitios extraarticulares, con el respaldo del tabaquismo con el riesgo de AR, la atención se ha centrado en las superficies mucosas de los pulmones como un posible sitio de generación temprana de los Anti- CCP (England et al., 2017).

Si bien es cierto en etapas tempranas de la enfermedad los pacientes son asintomáticos, lo que dificulta su diagnóstico debido a que no completan con los criterios de clasificación del ACR/EULAR, los reactantes de fase aguda y las imágenes de rayos X pueden estar normales en un 60-70% al inicio de la enfermedad, por ende en esta etapa es donde los Anti- CCP tienen un alto valor predictivo debido a que estos se pueden detectar en etapas tempranas, incluso

algunas veces durante la fase pre-clínica y la presencia de estos predice la progresión de la enfermedad (Arana-Argáez et al., 2015)

Es importante señalar que a pesar de que alrededor del 40 - 60% de los pacientes con FR negativo, den positivo para anti- CCP, aumenta considerablemente su valor diagnóstico, pues los anti- CCP son detectados en 1 a 5% de los controles sanos, en tanto que el FR puede presentarse en más del 20% .(Arana-Argáez et al., 2015)

Según el ACR, alrededor del 50-60% de los pacientes presentan anticuerpos CCP en AR reciente (3 a 6 meses del inicio de los síntomas). La detección y tratamiento temprano y oportuno ayuda a que el personal de salud pueda iniciar el tratamiento agresivo con el fin de disminuir las complicaciones y comorbilidades (Veliz Gorozabel Yandry, 2017)

4.2.1.2. Factor Reumatoide (FR). Los Factores Reumatoides son una clase de inmunoglobulinas (Igs) que tienen diferentes isotipos (IgG, IgA, IgE) y afinidades, fue descubierta hace más de 70 años, aunque aún hay mucho que descubrir con respecto a sus mecanismos, rol fisiológico y efectos patológicos. (Ingegnoli et al., 2013)

Este factor puede estar presente en otras patologías del tejido conectivo, sin embargo el FR es útil en el manejo de los pacientes con AR desde el momento del diagnóstico, además es un marcador de severidad como de progresión de la erosión articular (Mendoza Coussett et al., 2010)

La detección de este factor sigue siendo una de las pruebas principales para el diagnóstico de AR, incluso forma parte de los criterios propuestos por ACR/EULAR, el isotipo IgM se presenta hasta en un 90% de los pacientes, cabe recalcar que la presencia de este factor con un cuadro clínico compatible es muy indicativo de confirmar AR, aunque la ausencia del FR ni excluye el diagnóstico, es más existe una grupo de pacientes que son diagnosticados con AR que tienen resultados negativos para FR, este factor puede estar antes del inicio de la sintomatología sin embargo no se lo detecta hasta 2-3 años después del comienzo del cuadro clínico. La incidencia del FR en los primeros años suele ser bajo alrededor del 30 a 60% de todos los casos, y no es de sorprenderse que este desaparezca cuando remita la enfermedad (López Longo et al., 2002)

Cabe recalcar que la especificidad del FR- IgM para el diagnóstico de AR varía entre 85-98% y esta aumenta cuando se incluye pacientes con FR-IgM detectado por varios métodos, con 2 o más veces consecutivas y con concentraciones elevadas, sin embargo, la especificidad también va de la mano si existen o no patologías que presentan FR positivo como por ejemplo el lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis, esclerodermia, síndrome de Sjögren etc. La positividad del FR en la población sin sospecha de AR aumenta con la edad, y alrededor del

10-20% de las personas de 65 años presentan una prueba positiva para el FR, a pesar de ello los títulos de este factor suelen descender desde los 70-80 años (López Longo et al., 2002)

4.2.1.3. Proteína C Reactiva (PCR). Es un reactante de fase aguda muy conocido y muy altamente sensible al hablar de inflamación y daño tisular, en ciertas situaciones puede incrementar sus niveles 10 000 veces en 6 horas teniendo una vida media de 19 horas, es muy utilizado para establecer un índice de actividad en pacientes con AR, se lo considera a este reactante por que como mencionamos anteriormente es muy sensible a procesos inflamatorios, además responde rápidamente lo que a comparación de VSG este no se ve modificado por ciertos factores como edad, diagnóstico de anemia, género, etc. A pesar de lo mencionado, existen estudios que mencionan que la PCR tiene un rol pro- aterogénico. Concentraciones mayores de 3 mg/L han sido consideradas como predictores de mortalidad en pacientes con AR diagnosticada y FR positivo (Batún Garrido Jose et al., 2016)

4.3 Relación de las pruebas Anti-CCP y el FR

Inicialmente solo se contaba con detección del FR para diagnóstico de AR, sin embargo, dado las limitaciones asociadas a una baja especificidad se empezó a buscar anticuerpos con mayor especificidad para el diagnóstico certero de esta patología, por ello se estudió la detección de anti- CCP.

En la patología de AR tener títulos de FR elevados, tiene una significancia clínica desfavorable, es decir los pacientes tienden a presentar mayor deterioro articular y más manifestaciones extraarticulares en comparación con los pacientes que tienen la enfermedad pero con valores de FR con títulos bajos o seronegativos, en un estudio realizado por Van der Heijde en 1995 determinó que los valores de FR a partir de 1/80 o 60 U por nefelometría está asociado a erosiones, además que un FR con títulos elevados se relacionan directamente con erosiones a los 6 años posteriores de seguimiento , presencia del FR IgA + a los 3 años posterior al inicio de síntomas se correlacionan entre con incremento de las erosiones además de presentar una puntuación mala en el Health Assesment Questionaire (HAQ), adicional un mayor número de articulaciones dolorosas y tumefactas, un punto importante a mencionar es que al inicio de la enfermedad cuando se analiza la poliartritis el FR es el factor predictivo principal para la persistencia de la enfermedad y viceversa la seronegatividad predice la remisión (Villaverde García & Balsa Criado, 2002).

Por otro lado, se ha demostrado que la presencia de Anti-CCP en pacientes con AR está altamente asociado con una evolución de la enfermedad progresiva, además que los pacientes presentan erosiones tempranas, o alteraciones radiológicas, se ha asociado también a una mayor actividad de la enfermedad y una gran limitación en la función articular, en contraste con los

pacientes que también presentan AR, pero con anti- CCP negativo. Adicionalmente a los pacientes con AR con FR seronegativas, pero con anti- CCP positivo se los relaciona con el desarrollo de la enfermedad erosiva, es por eso por lo que a este tipo de anticuerpos se los llama predictores independientes del pronóstico de la enfermedad. Es decir los anticuerpos anti- CCP positivos se relacionan con daño estructural y evolución de la enfermedad severo (Casillas-Iglesias et al., s. f.)

Cabe recalcar que los anti- CCP son más específicos que el FR en la AR, aunque presentan la misma sensibilidad, sin embargo, estos están presentes en solo el 2-5% de los pacientes con diferente enfermedad reumática distinta a AR o como en personas sanas y alrededor del 40% de los pacientes seronegativos tienen anti- CCP positivo.

En resumen la importancia clínica de estas pruebas es que si se presenta un paciente con Anti- CCP y FR positivo es altamente probable que tenga AR y además presente una forma severa de esta enfermedad, por otro lado si un paciente arroja resultados de anti- CCP positivo pero con FR negativo y con sintomatología de AR también presenta una alta sospecha de tener AR de reciente inicio o es muy probable a desarrollar en un futuro esta enfermedad, por el contrario si un paciente presenta anti- CCP negativo y FR positivo conjuntamente con signos y síntomas, se deberá realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías y por último la variable que podemos encontrar es cuando un paciente tenga el anti- CCP y FR negativo, este cuadro es muy improbable que el paciente presente la patología (Martínez Téllez et al., 2015)

Desde hace algún tiempo se pudo evidenciar la asociación entre los anti- CCP y el factor reumatoide (FR). La mayoría de las pacientes que presentan resultados positivos para los anti-CCP también presentan el FR positivo, en contraste, existe un grupo donde los pacientes con FR negativo tienen resultados positivos para anti- CCP, existen anti CCP de segunda y tercera generación que tienen un gran valor predictivo de severidad de la enfermedad (Martínez Téllez et al., 2015)**.**

4.4 DAS- 28 en la artritis reumatoide.

EL DAS28 (Disease Activity Score 28-joint counts) se lo ha empleado en para medir la actividad de la enfermedad en la AR ya sea en la práctica diaria como en los ensayos clínicos, esta medida evalúa la actividad continua de la enfermedad de la AR, requiere información de articulaciones inflamadas, articulaciones sensibles, valores de reactantes de fase aguda y se correlaciona con una valoración global del estado de salud del paciente, es útil en la evaluación de la respuesta del paciente al tratamiento empleado, además nos permite determinar las exacerbaciones de la enfermedad, y valorar si se requiere el inicio de uso de fármacos biológicos (Flores et al., 2012)

Para tener una valoración adecuada el médico determinará la cantidad de articulaciones afectadas como por ejemplo: articulaciones de manos, muñeca, rodillas, hombro y codo, luego se analizaron los valores de los reactantes agudos como PCR Y VSG, para continuar con la evaluación de la capacidad funcional función física auto percibida) para lo cual se utiliza el test HAQ (Health Assessment questionnaire scale) que consta de 20 preguntas con una variación de 0.25 puntos si existe algún cambio significativo, posterior a esto se le realizaran exámenes radiográficos de manos, pies y las articulaciones que se encuentren afectas, posterior a estos estudios la fórmula matemática del DAS28 es:

$$DAS28=0,56\times NAD+0,28\times NAT+0,7\times \ln(PCR)+0,014\times GH$$

donde:

NAs: es el recuento de dolor en 28 articulaciones

NAT: recuento de las tumefacciones presentes en igual cantidad de 28 articulaciones.

In(PCR): logaritmo neperiano de la velocidad de eritrosedimentación globular

GH (Global Health): significa la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad de acuerdo con el propio paciente representada por una escala visual de 100mm, donde los valores más altos significan mayor actividad de la enfermedad o peor estado de salud (Serrano & Ángel, 2008).

La interpretación de los resultados se evidencia en el Cuadro.2.

Cuadro2. Das 28 ((Disease Activity Score 28)

DAS28 < 2.6:	Remisión
DAS28 >= 2.6 y <= 3.2:	Actividad de la enfermedad baja
DAS28 > 3.2 y <= 5.1:	Actividad de la enfermedad moderada
DAS28 > 5.1:	Actividad de la enfermedad alta

Fuente: Guia de práctica clínica de Artritis Reumatoide, Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2017)

5 Materiales y Métodos

5.1 Enfoque

Cuantitativo.

5.2 Tipo de diseño

Estudio tipo descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

5.3 Unidad de estudio

Pacientes de la consulta privada de medicina interna en el edificio Calipso en la ciudad de Loja-Ecuador; en el periodo 2019 –2020.

5.4 Universo y Muestra

El universo estuvo conformado por todos los pacientes que acudieron al servicio de consulta privada de medicina interna en el edificio Calipso de la ciudad de Loja. Se estudió con 203 pacientes con artritis reumatoide que acudieron al servicio de consulta privada de medicina interna en el edificio Calipso de la ciudad de Loja que cumplieron con los criterios de inclusión.

5.5 Criterios de Inclusión y Exclusión

5.5.1 Criterios de Inclusión. Son los siguientes:

- Pacientes que aceptaron participar en el estudio (consentimiento informado).
- Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.
- Pacientes que asistieron a la consulta privada de medicina interna en el edificio Calipso.

5.5.2 Criterios de Exclusión. Son los siguientes:

- Pacientes que no tenían la enfermedad activa.
- Pacientes que no desearon realizarse un control serológico.

5.6 Técnicas

Para la recolección de información se utilizó un instrumento tipo hoja de recolección de datos para determinar las manifestaciones clínicas (articulares: articulaciones con tumefacción, dolor y rigidez) que presento el paciente, mediante el cálculo de la actividad de la enfermedad mediante el DAS-28PCR (Diasease activity score), y la realización de pruebas de laboratorio para determinar el factor reumatoide y los antipéptidos citrulinados.

5.7 Instrumentos.

Primeramente, se contó con el consentimiento informado detallado (Anexo1), que explicó el procedimiento a cada paciente. Se utilizó la hoja de recolección de datos con cada paciente,

debidamente estructurada, que se llenó en dos fases, la primera comprendió los datos de filiación, como: el nombre, número de cédula, edad, sexo; y la hoja de recolección de datos para determinar las manifestaciones clínicas que presentaron estos pacientes con artritis reumatoide mediante un medidor de actividad de la enfermedad que es el DAS-28PCR, que permitió determinar número de articulaciones comprometidas, presencia de dolor y/o tumefacción, además del PCR. La segunda fase estuvo determinada por la serología (Factor reumatoide y anticuerpos citrulinados) que presento el paciente, este campo se lo lleno cuando se realizó el examen sanguíneo del paciente. (Anexo2).

5.8 Procedimiento.

Inicialmente, se aprobó el tema de investigación por parte de Gestora de la Carrera de Medicina, posteriormente se solicitó la pertinencia y la asignación del director de tesis. Una vez aprobado el proyecto de investigación se procedió a conversar con profesionales de la consulta privada para solicitar su colaboración en la presente investigación.

Luego presentamos el consentimiento informado a los pacientes para que nos autoricen la utilización de datos y su participación en la investigación. Una vez autorizada, se procedió a realizar la recolección de datos para determinar las manifestaciones clínicas del paciente según el Das-28 PCR, posteriormente se realizó los exámenes serológicos de factor reumatoide y anticuerpos antipéptido ciclico citrulinados, que nos permitió conocer la serología de pacientes con artritis reumatoide.

Posterior a la obtención de datos, con la hoja de recolección realizada y los exámenes sanguíneos, se tabuló en el programa Microsoft Office Excel. Luego se procedió a realizar el análisis de los resultados obtenidos.

5.9 Equipos y materiales.

- Impresora (propio)
- Material de escritorio (propio)
- Textos/bibliografía (biblioteca de la Universidad)
- Computadora (propio)
- Transporte (Propio)

5.10 Análisis estadístico

Se estableció la relación de variables a través del Chi2 y con ello se procedió al análisis.

6 Resultados

Tabla 1

Valores de Factor reumatoide de acuerdo con el sexo y edad en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020

Factor Reumatoide	Femenino (n=159)						Masculino (n=44)						Total	
	18-49años		50-64años		>65años		18-49años		50-64años		>65años			
Positivo alto	56	**27,58%**	34	**16,74%**	20	**9,85%**	13	**6,40%**	12	**5,9%**	6	**2,95%**	141	69,42%
Positivo bajo	13	6,40%	8	3,94%	5	2,46%	2	0,98%	4	1,97%	0	0	32	15,76%
Negativo	11	5,41%	8	3,94%	4	1,97%	3	1,47%	3	1,47%	1	0,49%	30	14,77%
Total	80	39,41%	50	24,62%	29	14,28%	18	8,87%	19	9,36%	7	3,44%	203	100%

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Análisis: De 203 pacientes que participaron en este estudio, 27, 58% (n=56) de los casos de sexo femenino, con un rango de edad entre 18 a 49 años, obtuvieron un resultado de factor reumatoide positivo alto, seguido de un 16,74% (n=34) pacientes femeninas, con este mismo valor entre 50 a 64 años, y un 9,85%(n=20) de pacientes femeninas > 65 años, en tercer puesto con un resultado de factor reumatoideo positivo alto. En comparación con el sexo masculino donde hubo menos casos, pero también asociados con valores positivos altos de factor reumatoide, con 6, 40% (n=13) de casos en rangos de 18 a 49 años, seguidos del 5,9% (n=12) de casos con edades de 50 a 64 años y por último con 2,95% (n=6) de casos en pacientes mayores de 65 años.

Tabla 2

Valores de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado de acuerdo con el sexo y edad en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020

Anticuerpos Anti Péptido Ciclico Citrulinado	Femenino (n=159)						Masculino (n=44)						Total	
	18-49años		50-64años		>65años		18-49años		50-64años		>65años			
Positivo alto	51	**25,12%**	30	**14,77%**	18	**8,86%**	12	**5,91%**	10	4,92%	3	1,47%	124	69,42%
Positivo bajo	2	0,98%	1	0,49%	0	0	0	0	3	1,47%	3	1,47%	9	15,76%
Negativo	27	**13,30%**	19	**9,35%**	11	**5,42%**	6	2,95%	6	2,95%	1	0,49%	70	14,77%
Total	80	39,41%	50	24,62%	29	14,28%	18	8,87%	19	9,36%	7	3,44%	203	100%

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Análisis: De 203 pacientes que participaron en este estudio, 25,12% (n=51) de los casos de sexo femenino con un rango de edad entre 18 a 49 años obtuvieron un resultado de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado positivo alto, seguido de un 14,77% (n=30) pacientes femeninas con este mismo valor entre 50 a 64 años, y un 8,86%(n=20) de pacientes femeninas mayores de 65 años, a comparación con el sexo masculino donde hubieron menos casos, pero su mayoría, el 5,91% (n=12) de pacientes presento valores positivos altos de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado en un rango de edad entre 18 a 49 años

También es importante mencionar que hubo un porcentaje de 13,30% (n=27) de pacientes del sexo femenino que presentaron valores negativos de factor reumatoide con edades entre 18 a 49 años, seguidos de un 9,38% (n=19) de casos con edades entre 50 y 64 años y un 5,42% (n=11) de casos mayores de 65 años, ya que posteriormente podemos observar su relación con la actividad de la enfermedad.

Tabla 3

Manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide de acuerdo con el sexo y edad en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020

Manifestaciones clínicas según Das-28 PCR	Femenino (n=159)						Masculino (n=44)						Total	
	18-49años		50-64años		>65años		18-49años		50-64años		>65años			
Actividad de la enfermedad grave	5	2,46%	6	2,95%	5	2,46%	2	0,98%	1	0,49%	0	0	19	9,36%
Actividad de la enfermedad moderada	58	**28,57%**	28	**13,79%**	15	**7,39%**	12	**5,91%**	15	**7,39%**	6	2,95%	134	66,01%
Actividad de la enfermedad baja	12	5,9%	9	4,43%	5	2,46%	2	0,98%	1	0,49%	1	0,49%	30	14,78%
Remisión de la enfermedad	5	2,46%	7	3,44%	4	1,97%	2	0,98%	2	0,98%	0	0	20	9,85%
Total	80	39,41%	50	24,62%	29	14,28%	18	8,87%	19	9,36%	7	3,44%	203	100%

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Análisis: De 203 pacientes que participaron en este estudio, observamos que el 28,57% (n=58) de los casos de sexo femenino con un rango de edad entre 18 a 49 años presentaron manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad moderada, seguido de un 13,79% (n=28) casos del mismo sexo en los rangos de edades de 50-64 años y un 7,39% (n=15) de pacientes femeninas > de 65 años. En cuanto al sexo masculino observamos que la mayoría de pacientes presento igualmente manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide , con actividad de la enfermedad moderada, con un 7,39% (n=15) de los casos en un rango de edad entre 50-64 años, seguido de un 5,91% (n=12) casos entre los 18 a 49 años.

Tabla 4

Relación entre Factor Reumatoide y las Manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de acuerdo al sexo masculino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020

Factor Reumatoide	**Sexo Masculino (n=44)**																		Total	
	Positivo alto						Positivo bajo						Negativo							
Das-28 PCR	18-49años		50-64años		>65años		18-49años		50-64años		>65años		18-49años		50-64años		>65años			
Actividad de la enfermedad grave	2	0,98%	1	0,49%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1,47%
Actividad de la enfermedad moderada	10	**4,92%**	10	**4,92%**	6	**2,95%**	0	0	4	1,97%	0	0	2	0,98%	1	0,49%	0	0	33	16,26%
Actividad de la enfermedad baja	1	0,49%	1	0,49%	0	0	1	0,49%	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,49%	4	1,97%
Remisión de la enfermedad	0	0	0	0	0	0	1	0,49%	0	0	0	0	1	0,49%	2	0,98%	0	0	4	1,97%
Total	13	6,41%	12	5,9%	6	2,95%	2	0,98%	4	1,97%	0	0	3	1,47%	3	1,47%	1	0,49%	44	21,67%

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Análisis: De 203 pacientes, de los cuales 21,67% (n=44) fueron del sexo masculino, observamos que el 4,92% (n=10) presentaron valores positivos altos de Factor Reumatoide en relación a las manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad moderada, con número igual de casos entre los rangos de edad 18 a 49 años y 50-64años, seguido por 2,95% (n=6) de casos > de 65 años.

Y de acuerdo al análisis estadístico, obtuvimos un Chi calculado de 27,73(p=0.03), que fue menor al Chi Tabulado obtenido 37,65 (p=0.05), basándonos en los grados de libertad y p<0,05 se determinó que la relación es estadísticamente significativa.

Tabla 5

Relación entre Factor Reumatoide y las Manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de acuerdo al sexo femenino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020

Factor Reumatoide	**Sexo Femenino** (n=159)																		Total	
	Positivo alto						Positivo bajo						Negativo							
Das-28 PCR	18-49años		50-64años		>65años		18-49años		50-64años		>65años		18-49años		50-64años		>65años			
Actividad de la enfermedad grave	6	2,95%	5	2,46%	6	2,95%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	8,37%
Actividad de la enfermedad moderada	44	**21,67%**	23	**11,33%**	12	**5,9%**	10	4,92%	5	2,46%	1	0,49%	4	1,97%	0	0	1	0,49%	100	49,26%
Actividad de la enfermedad baja	7	3,44%	4	1,97%	2	0,98%	1	0,49%	1	0,49%	1	0,49%	4	1,97%	4	1,97%	2	0,98%	26	12,81%
Remisión de la enfermedad	0	0	1	0,49%	0	0	2	0,98%	2	0,98%	3	1,47%	3	1,47%	4	1,97%	1	0,49%	16	7,89%
Total	57	28,08%	33	16,26%	20	9,85%	13	6,41%	8	3,94%	5	2,46%	11	5,42%	8	3,94%	4	1,97%	159	78,33%

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Análisis: De 203 pacientes, de los cuales 78,33% (n=159) fueron del sexo femenino, observamos que el 21,67% (n=44) presentaron valores positivos altos de Factor Reumatoide en relación a las manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad moderada, entre los rangos de edad 18 a 49 años, seguido por 11,33% (n=23) de casos con edades entre 50-64años y un 5,9% (n=12) de pacientes con edad > de 65 años.

Y de acuerdo al análisis estadístico, obtuvimos un Chi calculado de 37,08 (p=0,04), que fue menor al Chi Tabulado obtenido 37,65 (p=0.05), basándonos en los grados de libertad y p<0,05 se determinó que la relación es estadísticamente significativa.

Tabla 6

Relación entre Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo masculino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019-2020

Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado Das-28 PCR	**Sexo Masculino** (n=44)																		Total	
	Positivo alto						Positivo bajo						Negativo							
	18-49años		50-64años		>65años		18-49años		50-64años		>65años		18-49años		50-64años		>65años			
Actividad de la enfermedad grave	2	0,98%	1	0,49%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1,47%
Actividad de la enfermedad moderada	10	**4,92%**	8	**3,94%**	3	**1,47%**	0	0	3	**1,47%**	3	**1,47%**	2	0,98%	4	**1,97%**	0	0	33	16,26%
Actividad de la enfermedad baja	0	0	1	0,49%	0	0	0	0	1	0,49%	0	0	1	0,49%	0	0	1	0,49%	4	1,97%
Remisión de la enfermedad	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,98%	2	0,98%	0	0	4	1,97%
Total	12	5,9%	10	4,92%	3	1,47%	0	0	4	1,97%	3	1,47%	5	2,46%	6	2,95%	1	0,49%	44	21,67%

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Análisis: De 203 pacientes, de los cuales 21,67% (n=44) fueron del sexo masculino, observamos que el 4,92% (n=10) presentaron valores positivos altos de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado en relación a las manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad moderada, entre los rangos de edad 18 a 49 años, seguido por un 3.94% (n=8) de casos con edades entre 50-64años y un 1,47% (n=3) de pacientes con edad > de 65 años.

Es importante mencionar que hubo la relación entre valores negativos de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado con las manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad moderada, entre los rangos de edad 50-64años con un 1,97% de casos.

Y de acuerdo al análisis estadístico, obtuvimos un Chi calculado de 24,01 (p=0,03), que fue menor al Chi Tabulado obtenido 37,65 (p=0.05), basándonos en los grados de libertad y p<0,05 se determinó que la relación es estadísticamente significativa.

Tabla 7

Relación entre Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo femenino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019-2020

Anticuerpos anti péptidos citrulinado	**Sexo Femenino** (n=159)																		Total	
	Positivo alto						Positivo bajo						Negativo							
Das-28 PCR	18-49años		50-64años		>65años		18-49 años		**50-64** años		>65 años		18-49años		50-64años		>65años			
Actividad de la enfermedad grave	5	2,46%	4	1,97%	7	3,44%	0	0	0	0	0	0	0	0	1	**0,49%**	0	0	17	8,37%
Actividad de la enfermedad moderada	40	**19,7%**	22	**10,83%**	9	**4,43%**	1	0,49%	0	0	0	0	16	**7,89%**	7	**3,44%**	5	**2,46%**	100	49,26%
Actividad de la enfermedad baja	5	2,46%	2	0,98%	3	1,47%	1	0,49%	0	0	0	0	7	3,44%	6	2,95%	2	0,98%	26	12,81%
Remisión de la enfermedad	1	0,49%	2	0,98%	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1,97%	5	2,46%	4	1,97%	16	7,89%
Total	51	25,12%	30	14,78%	19	9,35%	2	0,98%	0	0	0	0	27	13,30%	19	9,35%	11	5,42%	159	78,33%

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Análisis: De 203 pacientes, de los cuales 78,33% (n=159) fueron del sexo femenino, observamos que el 19,70% (n=40) presentaron valores positivos altos de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado en relación a las manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad moderada, entre los rangos de edad 18 a 49 años, seguido por un 10,83% (n=22) de casos con edades entre 50-64años y un 4,43% (n=9) de pacientes con edad > de 65 años.

Es importante mencionar la relación que observamos entre valores negativos de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado con las manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad moderada, en todos los rangos de edades con un 7,89% (n=16) en el rango de edad 18 a 49 años, un 3,44% (n=7) entre 50-64años y un 2,46% (n=5) > de 65 años.

Y de acuerdo al análisis estadístico, obtuvimos un Chi calculado de 36,35 (p=0,04), que fue menor al Chi Tabulado obtenido 37,65 (p=0.05), basándonos en los grados de libertad y p<0,05 se determinó que la relación es estadísticamente significativa.

Tabla 8

Relación entre Factor Reumatoide y las manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de acuerdo al sexo en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 – 2020

Factor Reumatoide	**Masculino** (n=44)						**Femenino** (n=159)						Total	
Das-28 PCR	Positivo alto		Positivo bajo		Negativo		Positivo alto		Positivo bajo		Negativo			
Actividad de la enfermedad grave	3	1,47%	0	0	0	0	16	**7,89%**	0	0	0	0	19	9,35%
Actividad de la enfermedad moderada	26	**12,81%**	4	1,97%	3	1,47%	80	**39,41%**	16	7,89%	5	2,46%	134	66,01%
Actividad de la enfermedad baja	2	0,98%	1	0,49%	1	0,49%	13	**6,40%**	3	1,47%	10	4,92%	30	14,75%
Remisión de la enfermedad	0	0	1	0,49%	3	1,47%	1	0,49%	7	3,44%	8	3,94%	20	9,85%
Total	31	15,27%	6	2,96%	7	3,44%	110	54,19%	26	12,81%	23	11,33%	203	100%

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Análisis: De 203 pacientes, de los cuales 78,33% (n=159) fueron del sexo femenino y el 21,67% (n=44), se observó un predominio de casos en ambos sexos con una relación de valores positivos altos de Factor Reumatoide con manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad moderada, con un 39,41% (n=80) de casos en el sexo femenino y un 12,81% (n=80) de casos en el sexo masculino.

En el sexo femenino se observó también la relación de estos valores positivos altos de Factor Reumatoide con manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad grave y baja con un, 7,89% (n=16) y un 6,40% (n=13), respectivamente.

Y de acuerdo al análisis estadístico, obtuvimos un Chi calculado de 28,95 (p=0,04), que fue menor al Chi Tabulado obtenido 32,80 (p=0.05), basándonos en los grados de libertad y p<0,05 se determinó que la relación es estadísticamente significativa.

Tabla 9

Relación entre Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020

Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado	Masculino (n=44)						Femenino (n=159)						Total	
Das-28 PCR	Positivo alto		Positivo bajo		Negativo		Positivo alto		Positivo bajo		Negativo			
Actividad de la enfermedad grave	3	1,47%	0	0	0	0	15	7,39%	0	0	1	0,49%	19	9,35%
Actividad de la enfermedad moderada	**21**	**10,34%**	6	2,96%	6	2,96%	**71**	**34,98%**	2	0,98%	**28**	**13,79%**	134	66,01%
Actividad de la enfermedad baja	1	0,49%	0	0	3	1,47%	10	4,92%	1	0,49%	15	7,39%	30	14,75%
Remisión de la enfermedad	0	0	0	0	4	1,97%	3	1,47%	0	0	13	6,40%	20	9,85%
Total	25	12,36%	6	2,96%	13	6,40%	99	48,77%	3	1,47%	57	28,08%	203	100%

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Análisis: De 203 pacientes, de los cuales 78,33% (n=159) fueron del sexo femenino y el 21,67% (n=44) fueron del sexo masculino. Se observó un predominio de la relación de valores positivos altos de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinados con manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad moderada, con un 34,98% (n=71) de casos en el sexo femenino y un 10,34% (n=21) de casos en el sexo masculino.

Es importante mencionar la relación que observamos, del 13,79% (n=28) de pacientes del sexo femenino entre valores negativos de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinados con manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de la artritis reumatoide, con actividad de la enfermedad moderada.

Y de acuerdo al análisis estadístico, obtuvimos un Chi calculado de 30,97 (p=0,04), que fue menor al Chi Tabulado obtenido 32,80 (p=0.05), basándonos en los grados de libertad y $p<0,05$ se determinó que la relación es estadísticamente significativa.

7 Discusión

La presente investigación estuvo conformada por 203 pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja, en la cual se evidenció el 27,58% presentaron factor reumatoide positivos alto con predominio del sexo femenino entre 18 a 49 años, por lo que estadísticamente concuerda con los valores a nivel mundial donde menciona que la artritis reumatoide tiene mayor prevalencia en mujeres de edades tempranas, por otro lado hubo una recopilación que realizó Fina- Avilés en el departamento de cuidados primarios del instituto Catalán en Barcelona en 2014, obtuvo que la prevalencia entre los resultados de FR de acuerdo al sexo también fue mayor para el sexo femenino con valores positivos altos en FR (0.8%), en comparación con el sexo masculino (0,2%) sin embargo en cuanto al grupo etario este estudio tenía un rango mayor de edad, además asegura que es regiones del sur de Europa ha cifras similares con tendencia a bajar que en las regiones del norte del continente. Por otro lado, en Latinoamérica estudios mencionan que alrededor del 0.5% aproximadamente existen valores positivos altos para factor reumatoide en sexo femenino.

Al determinar los valores de anticuerpos antipéptido cíclicos citrulinados en nuestro estudio se evidenció que el 25,12% de pacientes presentaron valores positivos altos con predominio del sexo femenino entre 18 a 49 años y un 61,08% se asociaron a actividades de la enfermedad moderada similar a un estudio realizado a 69 pacientes femeninas en Colombia se determinó que 58 de ellas presentaron anti- CCP positivos altos (rango 66-222 UI), 4 positivos bajos (rango: 31- 36 UI), 4 moderados (rango: 43-55UI) y 3 presentaron valores negativos (rango:7, 9, 15 UI respectivamente), sin embargo todos los pacientes de este estudio presentaron títulos negativos (inferiores 20 UI) para FR, a pesar de estos valores de laboratorio, el estudio arrojo resultados donde 49 pacientes presentaban actividad de la enfermedad moderada, 13 actividad de la enfermedad grave y 7 presentaban actividad de la enfermedad baja según DAS-28 (Paula A. Correa et al., 2004).

En un estudio en el que participaron 418 casos (375 mujeres y 43 hombres), la frecuencia de FR fue significativamente mayor en pacientes con AR con enfermedad muy activa en comparación con pacientes en remisión y enfermedad baja grupos de actividad (p = 0,03 yp = 0,03, respectivamente) (Shakiba et al., 2014). En nuestra investigación se evidenció la relación del 68.96% de factor reumatoide positivos altos que presentaron actividades de la enfermedad moderada.

En un estudio transversal realizado en 209 pacientes en Cuba, los resultados se los dividió en dos grupos, uno en AR menor o igual a 2 años de evolución y el otro mayor de dos años, en el

grupo de >2 años el sexo femenino predominó, en ambos grupos la actividad de la enfermedad que se presento fue moderada según DAS-28, VSG y PCR, pacientes de > 2 años además presentaron erosiones y discapacidad funcional y cifras elevadas de en la valoración global de cada paciente. (Kokuina et al., 2008), comparando con nuestro estudio donde se observó un 28,57% de los pacientes que presentaban manifestaciones clínicas determinadas según Das-28, con actividad de la enfermedad moderada entre 18 a 49 años también con predominio del sexo femenino y un 7,39% entre 40 a 64 años del sexo masculino.

En otra investigación con datos similares realizado en Tinisia con 112 (93 mujeres y 13 hombres) con AR. La edad media de nuestros pacientes fue de 38,61-65,15 años. El DAS28 medio fue de 4,67 ± 1,52. Diez pacientes se encontraban en estado de remisión clínica, 13 con actividad baja, 43 con actividad moderada y 46 con actividad alta. Donde el 64,7% de los pacientes fueron positivos para anti-PCC y el 75,9% fueron positivos para FR (Mariem Ben Hamad et al., 2014).

8 Conclusiones

Los valores de Factor Reumatoide y Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado en pacientes de consulta privada según sexo y edad de la Ciudad de Loja, evidencian prevalencia de valores positivos altos en pacientes del sexo femenino con edades de 18-49 años, seguido de edades de 50-64 años. Y en el sexo masculino prevalecieron también valores positivos altos en pacientes con edades de 18-49 años. En cuanto a los valores de Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado se presentaron varios pacientes de sexo femenino entre el mismo rango de edad que presentaron valores negativos.

Se describió las manifestaciones clínicas presentes en la artritis reumatoide en pacientes de consulta privada según sexo y edad de la Ciudad de Loja con la actividad de la enfermedad medida según el DAS-28PCR (Diasease activity score), determinando prevalencia de la actividad de la enfermedad moderada en el sexo femenino con edades de 18-49 años, seguido de edades de 50-64 años. Mientras que en el sexo masculino prevaleció la actividad de la enfermedad moderada en edades de 50-64 años.

Se estableció la relación entre Factor Reumatoide y Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado con las manifestaciones clínicas presentes en la artritis reumatoide en pacientes de consulta privada según sexo y edad de la Ciudad de Loja con la actividad de la enfermedad medida según el DAS-28PCR (Diasease activity score), mostrando que existe una relación directa entre presentar valores de Factor Reumatoide y Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado positivos altos con una actividad de la enfermedad moderada, especialmente entre edades 18 a 49 años en ambos sexos y entre los 50 a 64 años en el sexo masculino.

9 Recomendaciones

Se recomienda a las Universidades de la ciudad de Loja y a establecimientos como el Hospital Isidro Ayora promover la investigación sobre la Artritis Reumatoide para conocer más acerca de los datos serológicos en pacientes de nuestra población, además de la eficacia de la aplicación del medidor de actividad de la enfermedad como es el DAS-28 PCR y las limitaciones que se podrían presentar en nuestra población,

Se recomienda a profesionales de la salud, de la consulta privada o pública de la Ciudad de Loja, realizar un diagnóstico clínico complementario con resultados serológicos de Factor Reumatoide y Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado. Teniendo en cuenta la posibilidad que pacientes puedan presentar seronegatividad para alguno de estos marcadores.

Se recomienda a profesionales de la salud, de la consulta privada o pública de la Ciudad de Loja, implementar el seguimiento con ecografía, en pacientes con valores serológicos elevados, para una mayor precisión de la evolución sobre el daño radiológico en 5 años y un mayor control de la enfermedad.

10 Referencias Bibliográficas

Abdulqader, Y., Al-Ani, M., & Konstantinos Parperis. (2016). *Rheumatoid vasculitis: Early presentation of rheumatoid arthritis | BMJ Case Reports*. https://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2016-217557.full

Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., & Clifton O. Bingham. (2010). 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *2010*, *62*, 2569-2580. https://doi.org/DOI 10.1002/art.27584

Arana-Argáez, V., Ku-Ek, E., Canul-Canche, J., Chan-Zapata, I., & Torres-Romero, J. (2015). *Importancia clínica de los anticuerpos péptidos cíclicos citrulinados en el diagnóstico de la artritis reumatoide*. *2*, 219-229.

Barragán-Martínez, C., Amaya-Amaya, J., Pineda-Tamayo, R., Mantilla, R. D., Castellanos-de la Hoz, J., Bernal-Macías, S., Rojas-Villarraga, A., & Anaya, J.-M. (2012). Gender Differences in Latin-American Patients With Rheumatoid Arthritis. *Gender Medicine*, *9*(6), 490-510.e5. https://doi.org/10.1016/j.genm.2012.10.005

Batún Garrido Jose, García Padrón Oscar, & Marisol Salas Magaña. (2016). *Proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide*. *18*, 111-119.

Carmona, L. (2002). Epidemiología de la artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología*, *29*(3), 86-90.

Casillas-Iglesias, F. I., Bonilla-Lara, D., Murillo-Vázquez, J. D., Corona-Sánchez, E. G., Contreras-Moreno, M. G., Saucedo-Ulloa, M., Saldaña-Anguiano, J. M., & González-López, L. (s. f.). *Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (Anti-CCP) en artritis reumatoide*. 6.

Chingal, J. P. R. (2014). *"DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA MEDIANTE LOS NIVELES SÉRICOS DE INTERLEUCINA 6 EN*

CORRELACIÓN CON REACTANTES DE FASE AGUDA (VSG/PCR) Y ESCALAS CLINIMÉTRICAS (DAS 28 / SDAI) EN PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, 2013-2014". http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/4689/1/T-UCE-0006-61.pdf

Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I., Vrabie, C. D., & Tanasescu, R. (2010). Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Mædica*, *5*(4), 286-291.

Croia, C., Bursi, R., Sutera, D., Petrelli, F., Alunno, A., & Puxeddu, I. (2019). Review One year in review 2019: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 11.

E. Batlle Gualda, M. Mínguez Vega, Bernabeu Gonzálvez, & G. Panadero Tendero. (s. f.). *Enfermedades Reumáticas*. 31.

Emery, P. (2002). Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: Evidence based development of a clinical guide. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *61*(4), 290-297. https://doi.org/10.1136/ard.61.4.290

England, B. R., Thiele, G. M., & Mikuls, T. R. (2017). Anticitrullinated protein antibodies: Origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, *29*(1), 57-64. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000356

Favalli, E. G., Biggioggero, M., Crotti, C., Becciolini, A., Raimondo, M. G., & Meroni, P. L. (2019). Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, *56*(3), 333-345. https://doi.org/10.1007/s12016-018-8672-5

Flores, J. J. B., Pietrasanta, F. H. B., & Ruiz, I. F. C. (2012). *Índice auto-DAS28 versus DAS28. Validez de la autoevaluación del paciente en la práctica diaria*. *3*, 4.

García, M. J. L., Felices, A. U., Povedano, M. C., Molina, A. O., & Ramírez, A. M. L. (2012). *Manual de laboratorio en las enfermedades autoinmunes sistémicas*. 81. https://doi.org/dx.doi.org/10.3926/oss.6

GPC_Artitis_Reumatoide.pdf. (s. f.). Recuperado 15 de enero de 2021, de https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC_Artitis_Reumatoide.pdf

Horiuchi, A. C., Pereira, L. H. C., Kahlow, B. S., Silva, M. B., & Skare, T. L. (2017). Rheumatoid arthritis in elderly and young patients. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, *57*(5), 491-494. https://doi.org/10.1016/j.rbre.2015.06.002

Ingegnoli, F., Castelli, R., & Gualtierotti, R. (2013). Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Disease markers*, *35*(6), 727-734. https://doi.org/10.1155/2013/726598

Ioan-Facsinay, A., Willemze, A., Robinson, D. B., Peschken, C. A., Markland, J., van der Woude, D., Elias, B., Ménard, H. A., Newkirk, M., Fritzler, M. J., Toes, R. E. M., Huizinga, T. W. J., & El-Gabalawy, H. S. (2008). Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis & Rheumatism*, *58*(10), 3000-3008. https://doi.org/10.1002/art.23763

Kokkonen, H., Mullazehi, M., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Ronnelid, J., & Rantapaa-Dahlqvist, S. (2011). Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, *13*(1), R13. https://doi.org/10.1186/ar3237

Kokuina, E., Chico, A., Carballar, L., Gutiérrez, Á., Soto, J., Estévez, M., & Pérez, D. (2008). Factor reumatoide: Asociación con la erosión radiológica y actividad de la artritis reumatoide. *Revista Cubana de Medicina*, *47*(3), 0-0.

Kvien, T. K., Uhlig, T., Ødega, S., & Heiberg, M. S. (2006). *Epidemiological Aspects of Rheumatoid Arthritis*. 11.

Littlejohn, E. A., & Monrad, S. U. (2018). Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, *45*(2), 237-255. https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010

López Longo, F. J., González Fernández, C. M., Monteagudo Sáez, I., & Carreño Pérez, L. (2002). Autoanticuerpos en la artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología*, *1*, 27-35.

Lozano, J. A. (2001). Artritis reumatoide (I). Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico. *Offarm*, *20*(8), 94-101.

Makol, A., Matteson, E. L., & Warrington, K. J. (2015). Rheumatoid vasculitis: An update. *Current Opinion in Rheumatology*, *27*(1), 63-70. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000126

Marcucci, E., Bartoloni, E., Alunno, A., Leone, M. C., Cafaro, G., Luccioli, F., Valentini, V., Valentini, E., La Paglia, G. M. C., Bonifacio, A. F., & Gerli, R. (2018). Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, *70*(4), 212-224. https://doi.org/10.4081/reumatismo.2018.1106

Mariem Ben Hamad, Sameh Marzouk, Neila Kaddou, Hatem Masmoudi, Faiza Fakhfakh, Ahmed Rebai, & Zouhir Bahloul. (2014). *Anticyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor in South Tunisian Patients With Rheumatoid Arthritis: Association With Disease Activity and Severity*. 21-26. https://doi.org/10.1002/jcla.21638

Martínez Téllez, G., Alexis Gómez, J., & Sánchez Rodríguez, V. (2015). Factor reumatoideo, anticuerpos antipéptidos citrulinados y actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, *14*(4), 388-396.

Massardo, L. (2008). Artritis reumatoide temprana. *Revista médica de Chile*, *136*(11), 1468-1475. https://doi.org/10.4067/S0034-98872008001100015

Mendoza Coussett, U., Castro Castro, Z. E., & Taylor Jiménez, B. (2010). Factor reumatoideo: Asociación con marcadores de respuesta inflamatoria. *Revista Médica Electrónica*, *32*(1), 0-0.

Munns, J. J., & Ruff, M. E. (2014). Rheumatoid Nodules. *The Journal of Hand Surgery*, *39*(4), 765-767. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.12.027

Na, G.-F., Rj, M.-L., Ja, R.-W., Mj, E.-L., & Jm, P.-A. (2018). La severidad de la artritis reumatoide como predictor oportuno de inestabilidad de la columna cervical asintomática. *ACTA ORTOPÉDICA MEXICANA*, 5.

Olivares Martínez, E., Hernández Ramírez, D. F., Núñez-Álvarez, C. A., & Cabiedes, J. (2011). Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, *7*(1), 68-71. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.09.010

Papadopoulos, I. A., Katsimbri, P., Alamanos, Y., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2003). Early rheumatoid arthritis patients: Relationship of age. *Rheumatology International*, *23*(2), 70-74. https://doi.org/10.1007/s00296-002-0251-6

Paula A. Correa, Gabriel J. Tobón, Gustavo Citera, José Cadena, Emilce Schneeberger, & José F. Camargo. (2004). *Anticuerpos Anti-CCP en artritis reumatoide: Relación con características clínicas, citocinas Th1/Th2 y HLA-DRB1*.

Romero Jurado, M. (2010). *Artritis reumatoide: Información para pacientes y familiares*. Conartritis.

Serhal, L., Lwin, M. N., Holroyd, C., & Edwards, C. J. (2020). Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmunity Reviews*, *19*(6), 102528. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102528

Serrano, B., & Ángel, M. (2008). ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideracionens clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatología Clínica (English Edition)*, *4*(5), 183-190. https://doi.org/10.1016/S1699-258X(08)72462-8

Shakiba, Y., Koopah, S., Jamshidi, A. R., Amirzargar, A. A., Massoud, A., Kiani, A., Nicknam, M. H., Nazari, B., & Nikbin, B. (2014). Anti-Cyclic Citrullinated Peptide

Antibody and Rheumatoid Factor Isotypes in Iranian Patients with Rheumatoid Arthritis: Evaluation of Clinical Value and Association with Disease Activity. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 147-156.

Studer, A., & Athwal, G. S. (2011). Rheumatoid Arthritis of the Elbow. *Hand Clinics*, *27*(2), 139-150. https://doi.org/10.1016/j.hcl.2011.01.001

Ting, P. T., & Barankin, B. (2005). Pink subcutaneous nodules on fingers. *Canadian Family Physician*, *51*(1), 35-43.

Uribe, L., Cerón, C., Amariles, P., Llano, J. F., Restrepo, M., Montoya, N., González, L. A., Díaz, O. J. F., & Saldarriaga, M. A. (s. f.). *Correlación entre la actividad clínica por DAS-28 y ecografía en pacientes con artritis reumatoide*. 11.

Veliz Gorozabel Yandry. (2017). *DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ESPECIFICOS EN UN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDEA*. 5-34.

Villaverde García, V., & Balsa Criado, A. (2002). Factores pronósticos de la artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología*, *29*(1), 10-15.

Weyand, C., Schmidt, D., Wagner, U., & Jorg Goronzy. (1998). The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *1998, 41817-822*. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/1529-0131%28199805%2941%3A5%3C817%3A%3AAID-ART7%3E3.0.CO%3B2-S

WHO | Chronic rheumatic conditions. (s. f.). WHO; World Health Organization. Recuperado 15 de enero de 2021, de http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/

Zamanpoor, M. (2019). The genetic pathogenesis, diagnosis and therapeutic insight of rheumatoid arthritis. *Clinical Genetics*, *95*(5), 547-557. https://doi.org/10.1111/cge.13498

11 Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado.

Universidad Nacional de Loja

Facultad de la Salud Humana

Carrera de Medicina Humana

"La artritis reumatoide (AR) es un trastorno sistémico crónico de etiología desconocida. Causa deformaciones musculoesqueléticas debilitantes debidas a la destrucción de tejido articular y erosión ósea, como también severas anormalidades mecánicas en las articulaciones. Si bien existen numerosos indicios acerca del acontecimiento o de los acontecimientos que dan inicio al desarrollo de la AR, no se conoce con precisión su naturaleza." (OMS,2015)

Consentimiento Informado.

Nombre del investigador: Pamela Alejandra Sanmartin

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes, este consentimiento se dirige a hombres y mujeres con artritis reumatoide que sean atendidos en la consulta privada del Edificio Calypso que deseen participar en la investigación.

La presente investigación es conducida por Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo de la Universidad Nacional de Loja. La meta de este estudio es recolectar información y realizar exámenes sanguíneos a pacientes con artritis reumatoide, lo cual no será de ningún costo para el paciente participante y se contará con absoluta confidencialidad

Si usted accede a participar en este estudio, llenara los datos de la hoja de recolección durante su consulta, que tendrá que ver con preguntas habituales realizadas durante sus controle médicos.

La participación es este estudio es estrictamente voluntaria. La información no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parece incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Desde ya le agradecemos su participación.

Nombre del participante_____

Cédula del participante_____

Firma del representante participante_____

Fecha _____

Anexo 2. Hoja de recolección de datos para determinar manifestaciones clínicas y serología.

Nombre:

Edad:

Fecha:

Ciudad:

Cantón:

Género:

A. **DETERMINACION DE MANIFESTACIONES CLINICAS CON ESCALA DE ACTIVIDAD METABOLICA DE LA ENFERMEDAD**

Recuento de articulaciones dolorosas (___/28)

Recuento de articulaciones tumefactas (___/28)

Valoración global del paciente (___/100)

Valor del PCR (___)

RESULTADO DAS 28-PCR (_____)

> de 5,1 – Actividad de la enfermedad alta ( )

< 2,6 – Remisión de la enfermedad. ( )

2,6 a <3,2 – Actividad de la enfermedad baja ( )

3,2 a 5,1 – Actividad de la enfermedad moderada ( )

B. SEROLOGIA

FR positivo alto ( )

FR positivo bajo ( )

FR negativo ( )

Anti-CCP positivo alto ( )

Anti-CCP positivo bajo ( )

Anti-CCP negativo ( )

Negativo: valores menor o igual al límite superior normal para el laboratorio usado

Positivo bajo: valor mayor al límite superior normal pero menor a tres veces el límite superior del valor normal usado

Positivo alto: mayor a tres veces el límite superior normal para el laboratorio usado

Anexo 3. Certificaciones

Universidad Nacional de Loja — CARRERA DE MEDICINA — Facultad de la Salud Humana

MEMORÁNDUM Nro.0104 DCM-FSH-UNL

PARA: Srta. Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

DE: Dra. Tania Cabrera
GESTORA ACADÉMICA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 05 de Febrero de 2020

ASUNTO: **INFORME DE PERTINENCIA**

Mediante el presente me permito informarle sobre el proyecto de investigación, **"Serología y manifestaciones clínicas de Artritis Reumatoide en pacientes de consulta privada del ségun sexo y edad en la ciudad de Loja"**, de su autoría, de acuerdo a la comunicación suscrita por el Dr. Freddy Loyaga, Docente de la Carrera, una vez revisado y corregido se considera coherente y PERTINENTE, por tanto puede continuar con el trámite respectivo.

Atentamente,

Dra. Tania Cabrera
GESTORA ACADÉMICA DE LA CARRERA DE MEDICINA
C.c.- Archivo, Secretaria Abogada.
NOT

Universidad Nacional de Loja

CARRERA DE MEDICINA

Facultad de la Salud Humana

MEMORÁNDUM Nro.0132 DCM-FSH-UNL

PARA: Dr. Freddy Loyaga
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA HUMANA

DE: Dra. Tania Cabrera
GESTORA ACADÉMICA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 28 de Febrero de 2020

ASUNTO: Designar Director de Tesis

Con un cordial saludo me dirijo a usted, con el fin de comunicarle que ha sido designado como director(a) de tesis del tema: **"Serología y manifestaciones clínicas de Artritis Reumatoide en pacientes de consulta privada del según sexo y edad en la ciudad de Loja"**, autoría de la **Srta. Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo.**

Con los sentimientos de consideración y estima.

Atentamente,

Dra. Tania Cabrera
GESTORA ACADÉMICA DE LA CARRERA DE MEDICINA
C.c.- Archivo.
NOT

Loja, 23 de Agosto del 2021

Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo

CERTIFICADA EN SUFICIENCIA DEL IDIOMA INGLES NIVEL B2 POR LA UNIVERSIDAD DE CAMBRIDGE

Certifico:

Que he realizado la traducción de español a ingles del resumen derivado de la tesis denominada "**Serología y manifestaciones clínicas de Artritis Reumatoide en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja**", de mi autoría, Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo, con cedula 1105049421, estudiante de la Carrera de Medica Humana de la Universidad Nacional de Loja, la misma que se encuentra bajo la dirección del Dr. Fredy Eduardo Loyaga Diaz, previo a la obtención de título de Médico General. Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad.

PAMELA ALEJANDRA SANMARTIN JARAMILLO

Firmado digitalmente por PAMELA ALEJANDRA SANMARTIN JARAMILLO
Fecha: 2021.08.25 11:49:37 -05'00'

Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo

Certificada en suficiencia del idioma ingles Nivel B2 por la Universidad de Cambridge.

Anexo 4. Tablas obtenidas según Chi2 y formato de recolección de datos

Tabla 10

Valores de Chi 2 de la relación entre Factor Reumatoide y las Manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de acuerdo al sexo masculino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020

Factor Reumatoide	**Sexo Masculino (n=44)**									
Das-28 PCR	Positivo alto			Positivo bajo			Negativo			Total
	18-49años	50-64años	>65años	18-49años	50-64años	>65años	18-49años	50-64años	>65años	
Actividad de la enfermedad grave	1.4	0.04	0.41	0.14	0.27	0.00	0.20	0.00	0.00	2.46
Actividad de la enfermedad moderada	0.01	0.11	0.50	1.50	0.33	0.00	0.03	8,3	0.00	2.48
Actividad de la enfermedad baja	0.03	0.01	0.55	3.68	0.36	0.00	0.27	0.00	9.09	13.99
Remisión de la enfermedad	1.18	1.09	0.55	3.68	0.36	0.00	1.94	36,1	0.00	8.80
Total	2.6	1.3	2.0	9.0	1.3	0.0	2.4	44,4	9.09	27.7

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Tabla 11

Valores de Chi 2 de la relación entre Factor Reumatoide y las Manifestaciones clínicas según Das 28-PCR de acuerdo al sexo femenino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020

Factor Reumatoide	**Sexo Femenino (n=159)**									Total
Das-28 PCR	Positivo alto			Positivo bajo			Negativo			
	18-49años	50-64años	>65años	18-49años	50-64años	>65años	18-49años	50-64años	>65años	
Actividad de la enfermedad grave	0.00	0.61	6.97	1.39	0.86	0.00	1.18	0.00	0.00	11.01
Actividad de la enfermedad moderada	1.85	0.24	0.03	0.41	0.00	0.00	1.23	8,3	0.00	3.76
Actividad de la enfermedad baja	0.58	0.36	0.49	0.60	0.07	0.00	2.69	0.00	2.77	7.56
Remisión de la enfermedad	5.74	1.62	2.01	0.37	1.77	0.00	3.24	36,1	0.00	14.75
Total	8.2	2.8	9.5	2.8	2.7	0.0	8.3	44,4	2.77	37.08

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Tabla 12

Valores de Chi 2 de la relación entre Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo masculino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 – 2020

Anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado	**Sexo Masculino (n=44)**									Total
	Positivo alto			Positivo bajo			Negativo			
Das-28 PCR	18-49años	50-64años	>65años	18-49años	50-64años	>65años	18-49años	50-64años	>65años	
Actividad de la enfermedad grave	1.71	0.15	0.20	0.00	0.27	0.00	0.34	0.00	0.00	2.67
Actividad de la enfermedad moderada	0.11	0.03	0.25	0.00	0.00	0.00	0.82	8,3	0.00	1.21
Actividad de la enfermedad baja	1.09	0.01	0.27	0.00	1.11	0.00	0.65	0.00	9.09	12.23
Remisión de la enfermedad	1.09	0.91	0.27	0.00	0.36	0.00	5.25	36,1	0.00	7.89
Total	4.00	1.10	1.00	0.00	1.75	0.00	7.07	44,4	9.09	24.01

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Tabla 13

Valores de Chi 2 de la relación entre Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo femenino en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 – 2020

Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado	**Sexo Femenino (n=159)**									Total
	Positivo alto			Positivo bajo			Negativo			
Das-28 PCR	18-49 años	50-64 años	>65años	18-49 años	50-64 años	>65 años	18-49 años	50-64 años	>65años	
Actividad de la enfermedad grave	0.01	0.30	9.57	0.00	0.00	0.00	2.73	0.44	0.00	13.06
Actividad de la enfermedad moderada	1.85	0.48	0.50	0.00	0.00	0.00	0.07	2.10	0.00	5.00
Actividad de la enfermedad baja	1.37	1.75	0.00	0.00	0.00	0.00	1.47	2.64	0.02	7.25
Remisión de la enfermedad	3.36	0.35	1.82	0.00	0.00	0.00	0.59	4.92	0.00	11.04
Total	6.58	2.88	11.90	0.00	0.00	0.00	4.86	10.10	0.02	36.35

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Tabla 14

Valores de Chi 2 de la relación entre Factor Reumatoide y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020

Factor Reumatoide	**Masculino (n=44)**			**Femenino (n=159)**			Total
Das-28 PCR	Positivo alto	Positivo bajo	Negativo	Positivo alto	Positivo bajo	Negativo	
Actividad de la enfermedad grave	0.02	0.63	0.42	1.72	2.10	1.05	5.94
Actividad de la enfermedad moderada	0.41	0.04	0.00	0.03	0.10	0.78	1.35
Actividad de la enfermedad baja	0.95	0.07	0.48	0.07	0.08	2.35	4.01
Remisión de la enfermedad	0.86	4.20	0.11	1.37	0.36	10.76	17.65
Total	2.24	4.95	1.01	3.18	2.64	14.94	28.95

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

Tabla 15

Valores de Chi 2 de la relación entre Anticuerpos antipéptido ciclico citrulinados y las manifestaciones clínicas según Das-28 PCR de acuerdo al sexo en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020

Anticuerpos antipéptido ciclico citrulinados	**Masculino (n=44)**			**Femenino (n=159)**			Total
Das-28 PCR	Positivo alto	Positivo bajo	Negativo	Positivo alto	Positivo bajo	Negativo	
Actividad de la enfermedad grave	0.07	0.62	0.93	2.75	0.31	2.96	7.63
Actividad de la enfermedad moderada	0.43	0.61	0.05	0.05	0.02	0.90	2.05
Actividad de la enfermedad baja	1.32	0.72	0.79	1.67	1.15	5.50	11.15
Remisión de la enfermedad	1.22	0.29	0.71	1.51	0.15	6.25	10.13
Total	3.04	2.24	2.48	5.97	1.62	15.61	30.97

Fuente: Hoja de Recolección De Datos.
Elaborado por: Pamela Sanmartin

SEXO	EDAD	EDAD	FR	ANTICCP	FR	ANTICCP	ARTICULACIONES DOLOROSAS	ARTICULACIONES TUMEFACTAS	VALORACION GLOBAL	PCR	DAS 28	DAS 28
Masculino	45	18-49 años	1056,0	96,8	Positivo alto	Positivo alto	10	4	32	81.3	Actividad de la enfermedad grave	5.33
Femenino	58	50-64años	216,9	10,8	Positivo alto	Negativo	14	4	25	125,0	Actividad de la enfermedad grave	5.71
Masculino	42	18-49 años	79,8	501,3	Positivo alto	Positivo alto	8	2	15	155.3	Actividad de la enfermedad moderada	4.97
Femenino	57	50-64años	360,0	210,5	Positivo alto	Positivo alto	8	5	12	23,0	Actividad de la enfermedad moderada	4.48
Femenino	50	50-64años	312,0	529,0	Positivo alto	Positivo alto	11	6	21	71,5	Actividad de la enfermedad grave	5.34
Femenino	81	65años y más	93,3	109,5	Positivo alto	Positivo alto	7	7	15	33,0	Actividad de la enfermedad moderada	4.66
Femenino	72	65años y más	81,8	9,7	Positivo alto	Negativo	12	3	16	50,9	Actividad de la enfermedad moderada	5.03
Femenino	51	50-64años	72,0	9,63	Positivo alto	Positivo bajo	3	0	5	16,8	Actividad de la enfermedad baja	3.04
Femenino	73	65años y más	19,0	12,9	Positivo bajo	Negativo	0	0	5	10,0	Remision de la enfermedad	1.89
Femenino	50	50-64años	53,2	7,0	Positivo alto	Negativo	4	0	15	31,0	Actividad de la enfermedad moderada	3.54
Femenino	80	65años y más	288,0	500,0	Positivo alto	Positivo alto	10	2	15	42,7	Actividad de la enfermedad moderada	4.70
Femenino	53	50-64años	141,0	98,3	Positivo alto	Positivo alto	3	2	15	68,0	Actividad de la enfermedad moderada	4.06
Masculino	77	65años y más	91,4	24,6	Positivo alto	Positivo bajo	8	3	15	53,0	Actividad de la enfermedad moderada	4.67
Femenino	38	18-49 años	44,8	19,8	Positivo alto	Positivo bajo	2	2	10	16,7	Actividad de la enfermedad moderada	3.32
Masculino	62	50-64años	31,8	30,6	Positivo bajo	Positivo bajo	10	3	15	21,4	Actividad de la enfermedad moderada	4.55
Masculino	55	50-64años	61,7	102,9	Positivo alto	Positivo alto	6	3	11	30,3	Actividad de la enfermedad moderada	4.21
Femenino	45	18-49 años	20,8	8,2	Positivo bajo	Negativo	4	0	10	31,7	Actividad de la enfermedad moderada	3.48
Femenino	62	50-64años	93,7	81,8	Positivo alto	Positivo alto	7	5	22	81,6	Actividad de la enfermedad moderada	4.96
Masculino	76	65años y más	55,8	44,4	Positivo alto	Positivo bajo	5	1	16	21,0	Actividad de la enfermedad moderada	3.83
Femenino	31	18-49 años	728,0	337,0	Positivo alto	Positivo alto	5	5	15	48,0	Actividad de la enfermedad moderada	4.45
Femenino	64	50-64años	1032,0	500,0	Positivo alto	Positivo alto	3	0	10	2,54	Remision de la enfermedad	2.53
Femenino	48	18-49 años	648,0	560,0	Positivo alto	Positivo alto	4	4	15	23,7	Actividad de la enfermedad moderada	4.00
Femenino	38	18-49 años	433,7	592,0	Positivo alto	Positivo alto	4	4	12	3,79	Actividad de la enfermedad moderada	3.37
Femenino	71	65años y más	122,8	369,9	Positivo alto	Positivo alto	5	1	14	18,2	Actividad de la enfermedad moderada	3.75
Femenino	57	50-64años	7,1	9,3	Negativo	Negativo	2	1	5	3,20	Actividad de la enfermedad baja	2.62
Masculino	55	50-64años	430.7	362.1	Positivo alto	Positivo alto	3	1	10	7,9	Actividad de la enfermedad baja	3.14
Femenino	54	50-64años	360,0	235,0	Positivo alto	Positivo alto	3	2	12	1.2	Actividad de la enfermedad baja	2.78
Femenino	64	50-64años	384,0	1400,0	Positivo alto	Positivo alto	5	4	15	261,6	Actividad de la enfermedad moderada	4.99
Femenino	63	50-64años	456,0	10,5	Positivo alto	Negativo	5	3	14	15,6	Actividad de la enfermedad moderada	3.90
Femenino	62	50-64años	96,0	3200,0	Positivo alto	Positivo alto	4	2	13	1,4	Actividad de la enfermedad moderada	2.97
Femenino	52	50-64años	8,1	8,1	Negativo	Negativo	6	1	12	0,8	Actividad de la enfermedad baja	2.99
Femenino	95	65años y más	8,9	9,1	Negativo	Negativo	2	2	11	33,2	Actividad de la enfermedad moderada	3.57
Masculino	42	18-49 años	8,1	8,9	Negativo	Negativo	4	1	10	16,3	Actividad de la enfermedad moderada	3.53
Femenino	27	18-49 años	120,0	1480,0	Positivo alto	Positivo alto	10	7	18	3,53	Actividad de la enfermedad moderada	4.27
Femenino	27	18-49 años	360,0	184,2	Positivo alto	Positivo alto	5	3	15	1,13	Actividad de la enfermedad baja	3.18
Femenino	66	65años y más	792,0	1500,1	Positivo alto	Positivo alto	6	4	20	28,7	Actividad de la enfermedad moderada	4.39
Femenino	47	18-49 años	480,0	415,0	Positivo alto	Positivo alto	8	2	20	23,1	Actividad de la enfermedad moderada	4.37
Femenino	67	65años y más	72,0	312,0	Positivo alto	Positivo alto	6	3	15	0,46	Actividad de la enfermedad baja	3.16
Femenino	31	18-49 años	384,0	318,0	Positivo alto	Positivo alto	5	5	15	53,7	Actividad de la enfermedad moderada	4.49
Femenino	55	50-64años	9,1	3,5	Negativo	Negativo	3	0	10	0,7	Remision de la enfermedad	2.26
Femenino	51	50-64años	7,9	8,1	Negativo	Negativo	4	0	15	3,43	Actividad de la enfermedad baja	2.83
Femenino	38	18-49 años	408,0	3,5	Positivo alto	Negativo	6	2	12	1,79	Actividad de la enfermedad moderada	3.27
Femenino	58	50-64años	71,0	9,3	Positivo alto	Negativo	3	0	15	8,9	Actividad de la enfermedad baja	2.97

Femenino	41	18-49 años	24,4	11,3	Positivo bajo	Negativo	6	4	18	27,4	Actividad de la enfermedad moderada	4.35
Femenino	34	18-49 años	450,9	265,0	Positivo alto	Positivo alto	5	4	15	72,9	Actividad de la enfermedad moderada	4.53
Femenino	81	65años y más	120,7	7,0	Positivo alto	Negativo	10	7	18	3	Actividad de la enfermedad moderada	4.22
Femenino	85	65años y más	168,0	500,0	Positivo alto	Positivo alto	11	6	15	103,5	Actividad de la enfermedad grave	5.39
Femenino	53	50-64años	66,0	500,0	Positivo alto	Positivo alto	11	8	12	52,3	Actividad de la enfermedad grave	5.21
Femenino	56	50-64años	243,3	540,0	Positivo alto	Positivo alto	6	0	15	19.89	Actividad de la enfermedad moderada	3.64
Femenino	52	50-64años	240,3	540,0	Positivo alto	Positivo alto	13	6	15	36,2	Actividad de la enfermedad grave	5.18
Femenino	32	18-49 años	171,0	98,0	Positivo alto	Positivo alto	12	7	15	21,8	Actividad de la enfermedad moderada	4.98
Masculino	83	65años y más	346,00	500,0	Positivo alto	Positivo alto	8	6	14	46,0	Actividad de la enfermedad moderada	4.81
Femenino	46	18-49 años	121,0	214,0	Positivo alto	Positivo alto	11	5	15	35,9	Actividad de la enfermedad moderada	4.95
Femenino	61	50-64años	65,0	840,0	Positivo alto	Positivo alto	7	4	15	4,8	Actividad de la enfermedad moderada	3.84
Femenino	53	50-64años	54,0	79,8	Positivo alto	Positivo alto	8	4	16	4,4	Actividad de la enfermedad moderada	3.94
Femenino	38	18-49 años	45,0	111,3	Positivo alto	Positivo alto	12	5	18	1,45	Actividad de la enfermedad moderada	4.10
Masculino	57	50-64años	90,2	414,0	Positivo alto	Positivo alto	8	6	15	8,14	Actividad de la enfermedad moderada	4.24
Femenino	66	65años y más	69,3	55,8	Positivo alto	Positivo alto	12	4	15	69,3	Actividad de la enfermedad grave	5.20
Femenino	44	18-49 años	33,0	60,8	Positivo bajo	Positivo alto	5	2	18	9,1	Actividad de la enfermedad moderada	3.69
Femenino	23	18-49 años	41,5	77,3	Positivo alto	Positivo alto	12	4	15	29,8	Actividad de la enfermedad moderada	4.90
Masculino	61	50-64años	39,3	220,0	Positivo alto	Positivo alto	6	2	17	8,0	Actividad de la enfermedad moderada	3.76
Femenino	54	50-64años	16,0	500,0	Positivo bajo	Positivo alto	5	3	20	7,58	Actividad de la enfermedad moderada	3.75
Femenino	57	50-64años	768,0	377,9	Positivo alto	Positivo alto	8	4	17	2,36	Actividad de la enfermedad moderada	3.78
Femenino	57	50-64años	408,0	9,29	Positivo alto	Negativo	6	6	15	0,71	Actividad de la enfermedad moderada	3.42
Femenino	54	50-64años	1560,0	395,5	Positivo alto	Positivo alto	16	8	20	22,9	Actividad de la enfermedad grave	5.41
Femenino	86	65años y más	600,0	387,3	Positivo alto	Positivo alto	14	4	18	77,9	Actividad de la enfermedad grave	5.44
Femenino	61	50-64años	14.3	8.3	Positivo bajo	Negativo	6	0	15	26.5	Actividad de la enfermedad moderada	3.73
Femenino	57	50-64años	78.9	164.1	Positivo alto	Positivo alto	4	2	10	4.69	Actividad de la enfermedad moderada	3.24
Femenino	53	50-64años	768.3	526.4	Positivo alto	Positivo alto	5	3	5	8.05	Actividad de la enfermedad m	3.56
Femenino	27	18-49 años	240.5	710	Positivo alto	Positivo alto	10	6	25	11.9	Actividad de la enfermedad moderada	4.69
Femenino	52	50-64años	204	500.1	Positivo alto	Positivo alto	7	2	20	6.7	Actividad de la enfermedad moderada	3.85
Femenino	34	18-49 años	528.3	7.08	Positivo alto	Negativo	4	1	5	0.67	Actividad de la enfermedad baja	2.61
Femenino	46	18-49 años	60.3	10.43	Positivo bajo	Negativo	5	5	15	3.09	Actividad de la enfermedad moderada	3.56
Femenino	63	50-64años	672.2	500.3	Positivo alto	Positivo alto	2	1	15	23.9	Actividad de la enfermedad moderada	3.40
Femenino	54	50-64años	14.9	8.1	Positivo bajo	Negativo	1	0	5	0.3	Remision de la enfermedad	1.68
Masculino	56	50-64años	8.8	7.4	Negativo	Negativo	1	2	5	2.2	Remision de la enfermedad	2.40
Femenino	54	50-64años	48	500.3	Positivo bajo	Positivo alto	2	0	10	2.55	Remision de la enfermedad	2.35
Femenino	39	18-49 años	7.8	9.16	Negativo	Negativo	4	1	10	6.43	Actividad de la enfermedad moderada	3.22
Femenino	69	65años y más	8.1	10.9	Negativo	Negativo	1	1	5	2.92	Remision de la enfermedad	2.36
Femenino	49	18-49 años	624	494.2	Positivo alto	Positivo alto	5	2	15	9.1	Actividad de la enfermedad moderada	3.65
Femenino	39	18-49 años	7.4	8.21	Negativo	Negativo	1	1	5	4.64	Remision de la enfermedad	2.49
Femenino	44	18-49 años	7.24	8.39	Negativo	Negativo	3	0	10	3.07	Remision de la enfermedad	2.58
Femenino	24	18-49 años	72.1	7.98	Positivo bajo	Negativo	2	2	5	9.6	Actividad de la enfermedad baja	3.07
Femenino	29	18-49 años	7.2	8	Negativo	Negativo	3	3	15	1.14	Actividad de la enfermedad baja	2.90
Masculino	42	18-49 años	1080.3	369.5	Positivo alto	Positivo alto	7	3	30	4.79	Actividad de la enfermedad moderada	3.98
Femenino	50	50-64años	600.2	550.4	Positivo alto	Positivo alto	7	3	25	7.72	Actividad de la enfermedad moderada	4.06
Femenino	46	18-49 años	336.3	500.3	Positivo alto	Positivo alto	5	3	25	6.26	Actividad de la enfermedad moderada	3.76
Masculino	28	18-49 años	360.2	500.3	Positivo alto	Positivo alto	6	2	35	20.2	Actividad de la enfermedad moderada	4.32

Femenino	61	50-64años	8.1	14.3	Negativo	Negativo	2	0	5	0.12	Remisión de la enfermedad	1.86
Femenino	33	18-49 años	24.1	500.2	Positivo bajo	Positivo alto	4	4	10	2.94	Actividad de la enfermedad moderada	3.27
Femenino	54	50-64años	14.9	9.23	Positivo bajo	Negativo	3	1	5	1.34	Actividad de la enfermedad baja	2.59
Femenino	71	65años y más	7.1	9.29	Negativo	Negativo	3	1	15	1.51	Actividad de la enfermedad baja	2.75
Femenino	46	18-49 años	8.3	8.05	Negativo	Negativo	2	0	15	3.18	Actividad de la enfermedad baja	2.48
Masculino	47	18-49 años	15.2	8.24	Positivo bajo	Negativo	2	2	10	0.89	Actividad de la enfermedad baja	2.52
Femenino	82	65años y más	880.3	103.4	Positivo alto	Positivo alto	10	9	20	97.3	Actividad de la enfermedad grave	5.50
Femenino	39	18-49 años	223.4	6.3	Positivo alto	Negativo	7	2	25	104.3	Actividad de la enfermedad moderada	4.86
Masculino	19	18-49 años	82.4	403.5	Positivo alto	Positivo alto	14	3	15	94.2	Actividad de la enfermedad grave	5.39
Masculino	59	50-64años	358.2	209.3	Positivo alto	Positivo alto	9	5	12	24.2	Actividad de la enfermedad moderada	4.60
Masculino	54	50-64años	333	655.8	Positivo alto	Positivo alto	5	7	21	89.2	Actividad de la enfermedad moderada	4.87
Femenino	91	65años y más	94.2	103.4	Positivo alto	Positivo alto	4	9	15	3.4	Actividad de la enfermedad moderada	3.66
Femenino	25	18-49 años	88.2	4.3	Positivo alto	Negativo	9	2	16	52.9	Actividad de la enfermedad moderada	4.70
Femenino	53	50-64años	75.9	9.3	Positivo alto	Negativo	6	3	5	13.5	Actividad de la enfermedad moderada	3.85
Femenino	87	65años y más	20.4	18.3	Positivo bajo	Negativo	8	3	5	9.3	Actividad de la enfermedad moderada	3.94
Masculino	62	50-64años	55.2	9.4	Positivo alto	Negativo	4	2	15	33.9	Actividad de la enfermedad moderada	3.96
Femenino	19	18-49 años	229.2	840.2	Positivo alto	Positivo alto	10	1	15	48.2	Actividad de la enfermedad moderada	4.62
Masculino	27	18-49 años	148.2	48.3	Positivo alto	Positivo alto	5	5	15	66.8	Actividad de la enfermedad moderada	4.57
Masculino	61	50-64años	92.9	32.9	Positivo alto	Positivo bajo	5	3	15	32.3	Actividad de la enfermedad moderada	4.17
Masculino	69	65años y más	55.2	18.3	Positivo alto	Positivo bajo	2	4	10	17.4	Actividad de la enfermedad moderada	3.50
Masculino	51	50-64años	36.5	33.8	Positivo bajo	Positivo bajo	3	1	15	26.3	Actividad de la enfermedad moderada	3.61
Femenino	34	18-49 años	67.4	183.6	Positivo alto	Positivo alto	5	2	11	33.2	Actividad de la enfermedad moderada	4.03
Femenino	54	50-64años	20.3	4.4	Positivo bajo	Negativo	7	5	10	21.3	Actividad de la enfermedad moderada	4.33
Femenino	22	18-49 años	99.4	852.4	Positivo alto	Positivo alto	8	4	22	87.2	Actividad de la enfermedad moderada	5.02
Femenino	23	18-49 años	62.1	34.3	Positivo alto	Positivo bajo	6	3	16	22.1	Actividad de la enfermedad moderada	4.17
Femenino	65	65años y más	703.4	590.4	Positivo alto	Positivo alto	4	2	15	45.3	Actividad de la enfermedad moderada	4.07
Femenino	41	18-49 años	993.8	490.3	Positivo alto	Positivo alto	4	1	10	1.9	Actividad de la enfermedad baja	2.88
Femenino	56	50-64años	743.2	673.4	Positivo alto	Positivo alto	3	6	15	22.8	Actividad de la enfermedad moderada	3.97
Masculino	55	50-64años	463	843.4	Positivo alto	Positivo alto	5	3	12	3.65	Actividad de la enfermedad moderada	3.42
Masculino	71	65años y más	128.5	342.1	Positivo alto	Positivo alto	4	2	14	17.5	Actividad de la enfermedad moderada	3.72
Femenino	46	18-49 años	6.4	9.3	Negativo	Negativo	3	3	5	2.6	Actividad de la enfermedad baja	2.95
Femenino	32	18-49 años	438.4	362.1	Positivo alto	Positivo alto	2	2	10	6.8	Actividad de la enfermedad baja	3.03
Femenino	62	50-64años	335.2	235.0	Positivo alto	Positivo alto	2	2	12	1.6	Actividad de la enfermedad baja	2.66
Masculino	28	18-49 años	402.4	148.2	Positivo alto	Positivo alto	4	6	15	309.1	Actividad de la enfermedad moderada	5.04
Femenino	48	18-49 años	502.3	11.1	Positivo alto	Negativo	4	2	14	14.4	Actividad de la enfermedad moderada	3.66
Femenino	68	65años y más	103.5	2943.5	Positivo alto	Positivo alto	3	3	13	1.5	Actividad de la enfermedad baja	2.93
Femenino	52	50-64años	8.5	8.5	Negativo	Negativo	7	1	12	0.7	Actividad de la enfermedad baja	3.08
Masculino	33	18-49 años	9.4	9.6	Negativo	Negativo	1	3	11	38.6	Actividad de la enfermedad moderada	3.48
Femenino	41	18-49 años	6.3	7.8	Negativo	Negativo	5	1	10	16.3	Actividad de la enfermedad moderada	3.66
Femenino	31	18-49 años	143.9	1830.4	Positivo alto	Positivo alto	9	6	18	3.8	Actividad de la enfermedad moderada	4.14
Femenino	57	50-64años	405.2	164.3	Positivo alto	Positivo alto	6	5	15	1.4	Actividad de la enfermedad moderada	3.48
Masculino	45	18-49 años	893.3	165.3	Positivo alto	Positivo alto	5	4	20	25.6	Actividad de la enfermedad moderada	4.23
Masculino	36	18-49 años	549.3	649.3	Positivo alto	Positivo alto	9	1	20	22.2	Actividad de la enfermedad moderada	4.33
Femenino	26	18-49 años	85.3	323.4	Positivo alto	Positivo alto	5	4	15	0.8	Actividad de la enfermedad baja	3.19
Femenino	77	65años y más	364.3	345.3	Positivo alto	Positivo alto	6	7	15	56.7	Actividad de la enfermedad moderada	4.74
Femenino	54	50-64años	10.2	4.3	Negativo	Negativo	2	1	10	0.6	Remisión de la enfermedad	2.34

Femenino	25	18-49 años	7.7	7.3	Negativo	Negativo	5	2	15	3.9	Actividad de la enfermedad moderada	3.39
Femenino	74	65años y más	403.4	4.3	Positivo alto	Negativo	5	3	15	1.5	Actividad de la enfermedad moderada	3.24
Femenino	28	18-49 años	73.2	9.4	Positivo alto	Negativo	2	4	15	8.4	Actividad de la enfermedad moderada	3.33
Femenino	20	18-49 años	39.3	11.3	Positivo bajo	Negativo	7	5	18	26.8	Actividad de la enfermedad moderada	4.52
Femenino	28	18-49 años	593.5	593.2	Positivo alto	Positivo alto	4	4	15	73.1	Actividad de la enfermedad moderada	4.40
Femenino	33	18-49 años	130.3	4.3	Positivo alto	Negativo	11	4	18	2.1	Actividad de la enfermedad moderada	4.04
Femenino	68	65años y más	136.9	403.4	Positivo alto	Positivo alto	10	8	15	116	Actividad de la enfermedad grave	5.45
Femenino	22	18-49 años	59.4	435.4	Positivo alto	Positivo alto	12	7	12	57.2	Actividad de la enfermedad grave	5.27
Femenino	21	18-49 años	259.4	568.3	Positivo alto	Positivo alto	7	7	15	20.3	Actividad de la enfermedad moderada	4.49
Femenino	20	18-49 años	340.4	458.6	Positivo alto	Positivo alto	14	9	15	38.9	Actividad de la enfermedad grave	5.43
Femenino	23	18-49 años	1120.3	89.7	Positivo alto	Positivo alto	11	4	15	18.6	Actividad de la enfermedad moderada	4.66
Femenino	35	18-49 años	339.3	600.1	Positivo alto	Positivo alto	9	2	14	44.8	Actividad de la enfermedad moderada	4.61
Femenino	27	18-49 años	150.8	120.5	Positivo alto	Positivo alto	10	6	15	34.7	Actividad de la enfermedad moderada	4.91
Femenino	56	50-64años	56.1	850.3	Positivo alto	Positivo alto	8	2	15	4.1	Actividad de la enfermedad moderada	3.74
Femenino	31	18-49 años	99.7	89.4	Positivo alto	Positivo alto	7	4	16	6.8	Actividad de la enfermedad moderada	3.97
Femenino	25	18-49 años	48.2	119	Positivo bajo	Positivo alto	13	7	18	1.7	Actividad de la enfermedad moderada	4.33
Femenino	20	18-49 años	89.3	417.3	Positivo alto	Positivo alto	9	5	15	9.4	Actividad de la enfermedad moderada	4.32
Femenino	32	18-49 años	77.3	59.2	Positivo alto	Positivo alto	14	6	15	58.5	Actividad de la enfermedad grave	5.42
Femenino	51	50-64años	20.8	90.3	Positivo bajo	Positivo alto	4	2	18	7.5	Actividad de la enfermedad moderada	3.50
Femenino	20	18-49 años	42.2	97.2	Positivo bajo	Positivo alto	11	5	15	23.6	Actividad de la enfermedad moderada	4.81
Femenino	32	18-49 años	49.2	743.2	Positivo bajo	Positivo alto	7	1	17	9.6	Actividad de la enfermedad moderada	3.81
Femenino	29	18-49 años	32.4	403.1	Positivo bajo	Positivo alto	4	3	20	8.6	Actividad de la enfermedad moderada	3.66
Femenino	48	18-49 años	839.4	980.9	Positivo alto	Positivo alto	9	1	17	2.7	Actividad de la enfermedad moderada	3.63
Femenino	46	18-49 años	403.5	3.1	Positivo alto	Negativo	5	4	15	0.6	Actividad de la enfermedad moderada	3.15
Femenino	47	18-49 años	2034.2	430.2	Positivo alto	Positivo alto	17	3	20	23.6	Actividad de la enfermedad grave	5.19
Femenino	35	18-49 años	53.9	508.3	Positivo alto	Positivo alto	13	2	18	76.8	Actividad de la enfermedad grave	5.19
Femenino	58	50-64años	15.8	9.2	Positivo bajo	Negativo	7	2	15	26.8	Actividad de la enfermedad moderada	4.24
Femenino	48	18-49 años	76.5	165.6	Positivo alto	Positivo alto	5	0	10	4.69	Actividad de la enfermedad baja	2.98
Femenino	33	18-49 años	284.2	526.4	Positivo alto	Positivo alto	6	1	5	8.5	Actividad de la enfermedad moderada	3.49
Femenino	22	18-49 años	394.2	710	Positivo alto	Positivo alto	9	4	25	10.2	Actividad de la enfermedad moderada	4.42
Masculino	31	18-49 años	402.4	497.9	Positivo alto	Positivo alto	10	1	20	6.6	Actividad de la enfermedad moderada	4.02
Masculino	38	18-49 años	609.2	7.7	Positivo alto	Negativo	5	1	5	0.7	Actividad de la enfermedad baja	2.75
Masculino	59	50-64años	59.6	10.43	Positivo bajo	Negativo	6	2	15	3.1	Actividad de la enfermedad moderada	3.45
Masculino	43	18-49 años	784.6	9.34	Positivo alto	Positivo alto	3	1	15	24.7	Actividad de la enfermedad moderada	3.59
Femenino	67	65años y más	24.3	8.5	Positivo bajo	Negativo	1	0	5	0.2	Remision de la enfermedad	1.66
Femenino	52	50-64años	6.9	7.7	Negativo	Negativo	2	0	5	2.9	Remision de la enfermedad	2.31
Femenino	42	18-49 años	55	500.3	Positivo bajo	Positivo alto	1	0	10	5.4	Remision de la enfermedad	2.33
Masculino	57	50-64años	8.4	8.8	Negativo	Negativo	5	1	10	5.8	Actividad de la enfermedad moderada	3.32
Femenino	39	18-49 años	7.3	10.9	Negativo	Negativo	1	0	5	2.7	Remision de la enfermedad	2.06
Masculino	26	18-49 años	845.6	956.7	Positivo alto	Positivo alto	6	3	15	9.6	Actividad de la enfermedad moderada	3.88
Masculino	53	50-64años	6.4	8.43	Negativo	Negativo	1	1	5	5.1	Remision de la enfermedad	2.52
Femenino	36	18-49 años	9.5	9.01	Negativo	Negativo	4	2	10	3.76	Actividad de la enfermedad moderada	3.18
Masculino	33	18-49 años	84.9	7.32	Positivo bajo	Negativo	1	0	5	7.85	Remision de la enfermedad	2.37
Femenino	80	65años y más	8.8	9.3	Negativo	Negativo	4	1	15	1.18	Actividad de la enfermedad baja	2.85
Masculino	63	65años y más	946	403.2	Positivo alto	Positivo alto	6	2	30	5.5	Actividad de la enfermedad moderada	3.82
Femenino	64	50-64años	501.1	659.3	Positivo alto	Positivo alto	8	4	25	6.7	Actividad de la enfermedad moderada	4.19

Femenino	82	65años y más	341	505.6	Positivo alto	Positivo alto	4	1	25	6.3	Actividad de la enfermedad moderada	3.43
Femenino	23	18-49 años	397.9	487.5	Positivo alto	Positivo alto	7	4	35	19.8	Actividad de la enfermedad moderada	4.58
Masculino	37	18-49 años	8.4	15.3	Negativo	Negativo	1	0	5	0.21	Remision de la enfermedad	1.66
Femenino	72	65años y más	29.4	503.9	Positivo bajo	Positivo alto	3	1	10	3.94	Actividad de la enfermedad baja	2.92
Femenino	69	65años y más	14.9	9.4	Positivo bajo	Negativo	2	1	5	1.34	Remision de la enfermedad	2.41
Masculino	70	65años y más	9.,5	8.34	Negativo	Negativo	4	0	15	1.51	Actividad de la enfermedad baja	2.62
Femenino	38	18-49 años	6.1	9.59	Negativo	Negativo	1	0	15	4.23	Actividad de la enfermedad baja	2.33
Femenino	41	18-49 años	13.5	8.54	Positivo bajo	Negativo	3	1	10	0.84	Remision de la enfermedad	2.57
Femenino	30	18-49 años	76.3	11.6	Positivo alto	Negativo	2	0	15	9.6	Actividad de la enfermedad baja	2.81
Masculino	60	50-64años	20.4	8.4	Positivo bajo	Negativo	7	2	18	67.9	Actividad de la enfermedad moderada	4.61
Femenino	39	18-49 años	490.3	63.4	Positivo alto	Positivo alto	4	2	15	67.4	Actividad de la enfermedad moderada	4.21
Femenino	33	18-49 años	284.3	8.4	Positivo alto	Negativo	11	5	18	4.12	Actividad de la enfermedad moderada	4.28
Masculino	56	50-64años	274	508.2	Positivo alto	Positivo alto	10	4	15	111	Actividad de la enfermedad grave	5.20
Femenino	67	65años y más	57.8	496.1	Positivo alto	Positivo alto	12	7	12	46.8	Actividad de la enfermedad grave	5.20
Femenino	53	50-64años	295.4	555.3	Positivo alto	Positivo alto	7	2	15	11.89	Actividad de la enfermedad moderada	3.97
Femenino	56	50-64años	239.9	498.2	Positivo alto	Positivo alto	12	6	15	23.8	Actividad de la enfermedad moderada	4.95
Masculino	58	50-64años	197.2	96.5	Positivo alto	Positivo alto	12	4	15	23.8	Actividad de la enfermedad moderada	4.83
Femenino	42	18-49 años	463.5	495.3	Positivo alto	Positivo alto	7	3	14	35.9	Actividad de la enfermedad moderada	4.42
Femenino	83	65años y más	237.9	245.2	Positivo alto	Positivo alto	12	3	15	44.1	Actividad de la enfermedad moderada	4.97
Femenino	31	18-49 años	65,0	883.4	Positivo alto	Positivo alto	6	4	15	3.8	Actividad de la enfermedad moderada	3.67
Masculino	55	50-64años	98.4	75.7	Positivo alto	Positivo alto	9	3	16	5.6	Actividad de la enfermedad moderada	4.03
Femenino	34	18-49 años	934.5	539.4	Positivo alto	Positivo alto	11	5	18	1,45	Actividad de la enfermedad moderada	4.02
Femenino	28	18-49 años	192.9	463.1	Positivo alto	Positivo alto	6	2	15	7.4	Actividad de la enfermedad moderada	3.70

Anexo 5. Proyecto de tesis

1 Tema

Serología y manifestaciones clínicas de Artritis Reumatoide en pacientes de consulta privada en la ciudad de Loja.

2 Problemática

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, con manifestaciones sistémicas, que afecta principalmente las articulaciones periféricas, generalmente en forma simétrica. Si no es tratada o no hay una adecuada respuesta al tratamiento produce daño del cartílago articular, con la subsecuente destrucción de la articulación, que lleva a deformidades y discapacidades varias. (Carrillo, R. 2016)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de Salud (OPS), la prevalencia de la AR comunicada en el mundo oscila entre el 0,3 y el 1,2 %. Las estimaciones más altas elevadas corresponden a las de tribus indias americanas y esquimales, por encima del 3 %, y las más bajas se han encontrado en África y Asia, por debajo del 0,2 %. Los estudios epidemiológicos realizados en Europa han proporcionado cifras intermedias, más altas en países nórdicos y más bajas en el entorno mediterráneo. La OMS describió que la artritis reumatoide es una de las mayores causas de ausentismo y retiro laboral prematuro en el mundo. (OPS/OMS, 2015)

Según el estudio (*Estudio* de Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española) EPISER sobre prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas, realizado por la Sociedad Española de Reumatología (SER), se estima que en España más de 200.000 personas padecen artritis reumatoide y cada año se diagnostican en torno a 20.000 casos nuevos, dato muy importante si tenemos en cuenta que la artritis reumatoide es la más incapacitante de las enfermedades reumáticas. (EPISER, 2016)

Es la artritis inflamatoria más frecuente con una prevalencia en América Latina de 0.4%. (Massardo, L.2015) Según la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología, la artritis se presenta en el 1% de la población ecuatoriana, es decir, alrededor de 166.220 personas padecen de artritis reumatoide. Según datos del Instituto Nacional de Censos y Estadísticas, refiere que, en el último registro, hubo 1968 pacientes con artritis reumatoide, de los cuales 50 pacientes pertenecían a la Ciudad de Loja, las provincias con mayor incidencia fueron Manabí y Guayas (INEC,2015). Según publicaciones realizadas el Año 2018 se estima que deben existir alrededor de120 mil pacientes. Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a mujeres de alrededor de los 40 años, con una relación mujer hombre entre 2:1 y 3:1 en el mundo, aunque en Latinoamérica se ha encontrado una relación mujer-hombre hasta de 8:1. Debido a que las mujeres poseen mayor predisposición genética(MSP,2016)

Es considerada una enfermedad grave que tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes desarrollan una enfermedad progresiva, con daño estructural, deterioro de su capacidad funcional, laboral y un aumento significativo de la morbimortalidad. (Emery P, 2016)

El diagnóstico de artritis reumatoide es clínico. Actualmente se dispone de los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR), que permiten detectar tempranamente pacientes con esta enfermedad. (Aletaha D, 2016).

En el diagnóstico clínico, se va apoyando con pruebas de laboratorio e imagen. A todo paciente con inflamación de una o más articulaciones se debe solicitar reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva (PCR) y/o velocidad de sedimentación globular (VSG), factor reumatoide (FR) y anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado (Anti-CCP). Los reactantes de fase aguda: VSG y PCR, tienen una estrecha relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad. La PCR es más específica que la VSG. Se correlaciona con la actividad de la enfermedad y daño radiológico a 5 años. La presencia de FR positivo predice el desarrollo de artritis reumatoide y la aparición de erosiones. La persistencia de títulos elevados se asocia a mal pronóstico de la enfermedad. Anti-CCP tiene mayor especificidad que FR, se asocia al desarrollo de erosiones y a una enfermedad persistente. Se recomienda su determinación en artritis reumatoide de reciente inicio o en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. La existencia en un paciente de FR y Anti-CCP tiene un valor predictivo positivo para artritis reumatoide del 100%. (MSP,2016)

Pregunta central:

¿Cuál es la relación entre la serología y las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020?

Preguntas específicas:

- ¿Cuáles son los valores serológicos de factor reumatoide y de los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinados de artritis reumatoide en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020?

- ¿Cuál es la relación entre los valores serológicos de factor reumatoide y de los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinados con las manifestaciones clínicas en la artritis reumatoide en pacientes consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020?

3 Justificación

La Artritis Reumatoide es una enfermedad crónica que provoca un grave sufrimiento a la persona que la padece, provocando una discapacidad importante en fases evolucionadas de la enfermedad y con pérdida de la calidad de vida. Esta es una de las enfermedades que más discapacidad provocan siendo el impacto económico muy significativo tanto para la sociedad como para el paciente. Este impacto económico incluye disminución de la capacidad laboral, estrés en las relaciones, pérdida de oportunidades de trabajo y disminución de los ingresos económicos del individuo. El diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad es fundamental porque reduce la actividad, la progresión y la mortalidad asociada. Con ello se evita el deterioro casi inevitable de las articulaciones del enfermo y por lo tanto mejora su calidad de vida.

El diagnóstico de los pacientes se basa en los criterios de American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR / EULAR). Estos criterios incluyen la valoración clínica y dan mucha importancia a los hallazgos analíticos: marcadores serológicos (FR y Anti-CCP) y reactantes de fase aguda (PCR y VSG).

Este estudio es importante porque se van a determinar los marcadores serológicos que se encontraran en pacientes con artritis reumatoide, debido a que algunas veces, confiando en la especificidad de un solo marcador, no se realizan los dos, sin tomar en cuenta que algunos pacientes suelen ser seronegativos para algún marcador. Este estudio permitirá determinar la importancia de realizar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide tomando en cuenta todos los marcadores serológicos, permitiendo así un diagnóstico y tratamiento más específico.

4 Objetivos

4.1 Objetivo General

- Determinar la relación entre la serología y las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja periodo 2019 –2020.

4.2 Objetivos específicos

- Conocer los valores de factor reumatoide y de los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020.
- Describir las manifestaciones clínicas presentes en la artritis reumatoide en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020.
- Establecer la relación entre los valores de factor reumatoide y de los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado y las manifestaciones clínicas en pacientes de consulta privada según sexo y edad en la ciudad de Loja en el periodo 2019 –2020.

5 Esquema de Marco Teórico

5.1 Artritis reumatoide (AR)

5.1.1 Manifestaciones clínicas.

5.1.1.1 Manifestaciones articulares.

5.1.1.1.1. Tumefacción.

5.1.1.1.2. Dolor.

5.1.1.1.3. Rigidez matutina.

5.1.1.1.4. Evolución de las manifestaciones articulares.

5.1.1.1.5 Manos y muñecas.

5.1.1.1.6 Pies y tobillos.

5.1.1.1.7 Rodillas.

5.1.1.1.8 Hombros.

5.1.1.1.9 Codos.

5.1.1.1.10 Cadera.

5.1.1.1.11 Columna vertebral.

5.1.1.2 Manifestaciones extra articulares

5.1.1.2.1 Vasos sanguíneos

5.1.1.2.2 Nódulos reumatoides

5.1.1.2.3 Corazón

5.1.1.2.4 Pulmones

5.1.1.2.5 Ojos

5.1.1.2.6 Hematológicas

5.1.2 Patogénesis

5.1.3 Epidemiologia

5.1.3.1 Artritis por sexo

5.1.3.1.1. Artritis en sexo femenino

5.1.3.1.2. Artritis en sexo masculino

5.1.3.1 Artritis por edad

5.1.3.1.1. Artritis en grupos de edad de 18 a 49 años

5.1.3.1.2. Artritis en grupos de edad de 50 a 64 años

5.1.3.1.3. Artritis en grupos de edad mayores a 65 años

5.2 Diagnóstico de la artritis reumatoide

5.2.1 Pruebas específicas para la artritis reumatoide

5.2.1.1 Anticuerpos Antipéptidos Cíclico Citrulinados (Anti-CCP)

5.2.1.2 Factor reumatoide

5.2.1.3 Proteína C Reactiva

5.2 Relación de las pruebas Anti-CCP y el FR

6 Metodología

6.1 Tipo de estudio

El presente trabajo es un estudio de tipo descriptivo, prospectivo, de enfoque cuantitativo y de corte transversal.

6.2 Área de estudio

El presente estudio se desarrollará en los pacientes que acudan a la consulta privada de medicina interna en el edificio Calipso en la ciudad de Loja-Ecuador; en el periodo 2019 –2020

6.3 Población

La población son los pacientes que acudan al servicio de consulta privada de medicina interna en el edificio Calipso de la ciudad de Loja

6.4 Muestra

Todos los pacientes con artritis reumatoide que acudan al servicio de consulta privada de medicina interna en el edificio Calipso de la ciudad de Loja que cumplan con los criterios de inclusión

6.5 Criterios de Inclusión y Exclusión

6.5.1 Criterios de Inclusión. Son los siguientes:

- Pacientes que acepten participar en el estudio (consentimiento informado).
- Pacientes con diagnóstico artritis reumatoide.
- Pacientes que asistan a la consulta privada de medicina interna en el edificio Calipso

6.5.2 Criterios de Exclusión. Son los siguientes:

- Pacientes que no tengan la enfermedad activa
- Pacientes que no deseen realizarse un control serológico

6.6 Métodos, Instrumentos y Procedimientos

6.6.1 Métodos. Para la recolección de información se recurrirá a la utilización de un instrumento tipo hoja de recolección de datos para determinar las manifestaciones clínicas (articulares: articulaciones con tumefacción, dolor y rigidez) que presenta actualmente el paciente, mediante el cálculo de la actividad de la enfermedad mediante el DAS-28PCR

(Diasease activity score), y la realización de pruebas de laboratorio para determinar el factor reumatoide y los antipéptidos citrulinados

6.6.2 Instrumentos. Primeramente, se contará con el consentimiento informado detallado (Anexo1), que explique el procedimiento a cada paciente. Se utilizara la hoja de recolección de datos con cada paciente, debidamente estructurada, que se llenará en dos fases, la primera comprende los datos de filiación, como: el nombre, número de cédula, edad, sexo; y la hoja de recolección de datos para determinar las manifestaciones clínicas presentes en estos pacientes con artritis reumatoide mediante un medidor de actividad de la enfermedad que es el DAS-28PCR, que permite determinar número de articulaciones comprometidas, presencia de dolor y/o tumefacción, además del PCR. La segunda fase está determinada por la serología (Factor reumatoide y anticuerpos citrulinados) que presente el paciente, este campo se lo llenará cuando se realice el examen sanguíneo del paciente. (Anexo2)

6.6.3 Procedimiento. Primeramente, se necesita la aprobación del tema de investigación por parte de Gestora de la Carrera de Medicina, posteriormente se solicitará la pertinencia y la asignación del director de tesis. Una vez aprobado el proyecto de investigación se procederá a conversar con profesionales de la consulta privada para solicitar su colaboración en la presente investigación.

Luego presentamos el consentimiento informado a los pacientes para que nos autoricen la utilización de datos y su participación en la investigación. Una vez autorizada, se procederá a realizar la recolección de datos para determinar las manifestaciones clínicas del paciente, posteriormente se realizará los exámenes de sangre que nos permitirá conocer la serología de pacientes con artritis reumatoide.

6.7 Plan de tabulación y análisis de datos.

Posterior a la obtención de datos, con la hoja de recolección realizada y los exámenes sanguíneos, se tabularán y graficarán en los programas de (EXCEL) y SPSS. Luego de ello se procederá al análisis de los resultados obtenido.

6.8 Recursos

6.8.1 Recursos humanos. Comprende:

Muestra: Pacientes con artritis reumatoide que acudan a consulta privada

Autoridades: Gestora de la Carrera de Medicina de la Universidad Nacional de Loja. Doctores especialistas en medicina interna de la ciudad de Loja.

Tesista: Pamela Alejandra Sanmartin Jaramillo

Director de tesis: Docente de la carrera de Medicina Humana.

6.8.2 Recursos materiales.

6.8.2.1 Equipos, suministros, reactivos e instalaciones

- Impresora (propio)
- Material de escritorio (propio)
- Textos/bibliografía (biblioteca de la Universidad)
- Computadora (propio)
- Transporte (Propio)

6.8.2.2. Instalaciones*:*

- Consulta privada y laboratorio clínico de la ciudad de Loja.

7 Variables de estudio

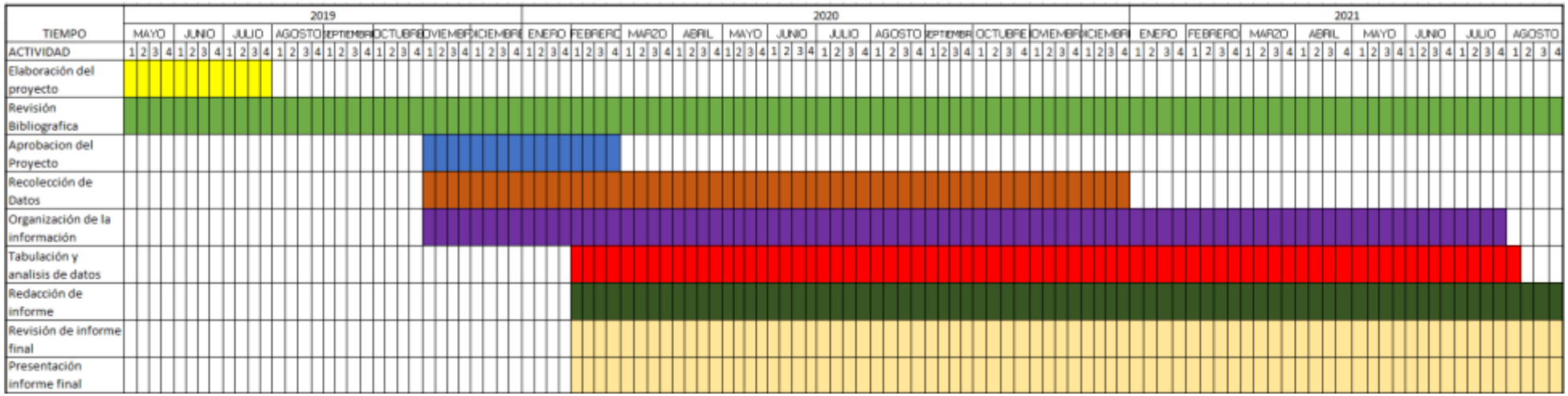
Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Indicadores	Tipo	Valores
Artritis reumatoide	Enfermedad inflamatoria articular	Biológico	Escala medidora de la actividad metabólica: DAS 28PCR La fórmula de la que se deriva este índice es: DAS28=0,56×NAD+0,28×NAT+0,7×ln(PCR)+0,014×GH donde NAD es el recuento de dolor en 28 articulaciones, NAT es el recuento de tumefacciones en las 28 articulaciones, ln(PCR) es el logoritmo neperiano de la Proteína C reactiva y GH (global health) es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100mm.	Cualitativa y cuantitativa	< 2,6 – Remisión de la enfermedad. 2,6 a <3,2 – Actividad de la enfermedad baja 3,2 a 5,1 – Actividad de la enfermedad moderada > de 5,1 – Actividad de la enfermedad alta.

Factor Reumatoide	Anticuerpos presentes en la artritis reumatoide	Biológico	Turbidimetria	Cuantitativa	FR positivo alto FR positivo bajo FR negativo Negativo: valores menores o igual al límite superior normal para el laboratorio usado Positivo bajo: valor mayor al límite superior normal pero menor a tres veces el límite superior del valor normal usado. Positivo alto: mayor a tres veces el límite superior normal para el laboratorio usado.
Anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado	Anticuerpos presentes en la artritis reumatoide	Biológico	Electroquimioluminiscencia	Cuantitativa	Anti-CCP positivo alto Anti-CCP positivo bajo Anti-CCP negativo Negativo: valores menores o igual al límite superior normal para el laboratorio usado Positivo bajo: valor mayor al límite superior normal pero menor a tres

					veces el límite superior del valor normal usado. Positivo alto: mayor a tres veces el límite superior normal para el laboratorio usado.
Edad	Años cumplidos que refiere el sujeto al momento de estudio	Biológico	Años cumplidos	Cualitativa	18-49años 50-64años 65años y más
Sexo	Sexo biológico del paciente	Biológico	Características genotípicas y fenotípicas	Cualitativa	Femenino Masculino

Elaborada por Pamela Sanmartin.
Fuente: Guia de práctica clínica del Ministerio de Salud Publica

8 Cronograma



9 Presupuesto.

Concepto	**Cantidad**	**Costo unitario (usd)**	**Costo total (usd)**
Materiales y suministros			
Hojas papel A4	1000	0.10	100.00
Esfero azul	30	1	30.00
Exámenes de laboratorio			
FR y Anti-CCP (descuento)	500	20.00	1.000
PCR	500	6.00	300
Total			***1330.00***