



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

FACULTAD DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Diagnóstico predictivo de artritis reumatoide en familiares de pacientes diagnosticados mediante las pruebas de antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide

Trabajo de integración curricular
previa a la obtención del título
de Licenciada en Laboratorio
clínico

AUTORA:

Liliana Guisella Contento Zhanay

DIRECTORA:

Lic. Iliana Alicia Delgado Mg.Sc.

LOJA - ECUADOR

2022

Certificación del trabajo de integración curricular



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana
Viva Cont

FECHA: 16 de agosto de 2022

DE: Lcda. Iliana Alicia Delgado Mg. Sc., DIRECTOR/A DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

PARA: Dra. Esp. Sandra Elizabeth Freire Cuesta, DIRECTOR/A DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

ASUNTO: **CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR**

CERTIFICO:

Que una vez asesorada, monitoreada con pertinencia y rigurosidad científica la ejecución del trabajo de integración curricular del tema: **"Diagnóstico predictivo de artritis reumatoide en familiares de pacientes diagnosticados mediante las pruebas de antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide"**, de la autoría de La Srta. **Liliana Guisella Contento Zhanay**, el mismo cumple con las disposiciones institucionales, metodológicas y técnicas, que regulan esta actividad académica; consecuentemente, dicho trabajo de integración curricular se encuentra **culminado y aprobado**, por lo que autorizo continuar con el proceso de titulación.

ILIANA
ALICIA
DELGADO

Firmado
digitalmente por
ILIANA ALICIA
DELGADO
Fecha: 2022.08.16
15:39:01 -0500'

.....
Lcda. Iliana Alicia Delgado Mg. Sc.

FIRMA

Autoría

Yo, Liliana Guisella Contento Zhanay, declaro ser autor del presente trabajo de integración curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido del mismo. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi trabajo de integración curricular en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

Autor: Liliana Guisella Contento Zhanay

Loja, 15 de noviembre del 2022

Correo electrónico: liliana.contento@unl.edu.ec

Celular: 0989944032

.....
Firma

CI. 1105595712

Carta de autorización

Yo, **Liliana Guisella Contento Zhanay**, declaro ser autora del trabajo de integración curricular titulado: **Diagnóstico predictivo de artritis reumatoide en familiares de pacientes diagnosticados mediante las pruebas de antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide**, como requisito para optar el título de **Licenciada en Laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja no se responsabiliza por el plagio o copia del trabajo de integración curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los quince días del mes de noviembre del dos mil veintidós.

Firma:

Autor: Liliana Guisella Contento Zhanay

Cedula: 1105595712

Dirección: Marcos Ochoa Muñoz y Espinel.

Correo electrónico: liliana.contento@unl.edu.ec

Celular: 0989944032

DATOS COMPLEMENTARIOS

Directora del trabajo de integración curricular: Lcda. Iliana Alicia Delgado Mg.Sc

Tribunal de grado:

Presidenta del tribunal: Lcda. María del Cisne Loján González.

Miembro del tribunal: Dra. Diana Alexandra Montaña Peralta.

Miembro del tribunal: Dr. Luis Alberto Morocho Yaguana.

Dedicatoria

A Dios, por estar conmigo en cada paso que doy y por su infinita bondad.

A mis padres, ya que han sido mi apoyo en mi formación académica, por ser mis formadores de lo que ahora soy como persona, motivándome constantemente para alcanzar mis anhelos.

A mis hermanos, por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso. A mis abuelitos porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona. Y a mi sobrina que por medio de su alegría me motivo a seguir adelante.

Liliana Guisella Contento Zhanay

Agradecimiento

A la Universidad Nacional de Loja y a la Facultad de Salud Humana por acogerme estos maravillosos años de formación profesional y su colaboración en conocimientos.

A mis docentes, en especial a mi tutora Lic. Iliana Alicia Delgado, por compartir sus conocimientos, orientaciones, por su paciencia y dedicación a la enseñanza que me permitió desarrollar este trabajo de integración curricular.

A la Lic. Diana Ramón y Bioquím. Humberto Riascos por brindarme el apoyo y la facilidad para llevar a cabo este proyecto.

Y a mis padres por su sacrificio para educarme y todo lo que he logrado hasta hoy es gracias a ellos.

A todos y cada uno de ellos les agradezco infinitamente.

Liliana Guisella Contento Zhanay

Índice de contenido

Portada.....	i
Certificación.....	ii
Autoría.....	iii
Carta de autorización.....	iv
Dedicatoria.....	v
Agradecimiento.....	vi
1. Título.....	11
2. Resumen.....	11
2.1 Abstract.....	13
3. Introducción.....	14
4. Marco teórico.....	16
4.1 Artritis Reumatoide.....	16
4.2 Manifestaciones Clínicas.....	16
4.3 Epidemiología.....	17
4.4 Fisiopatología.....	17
4.5 Genética de la artritis reumatoide.....	18
4.5.1 Factores no genéticos.....	18
4.6 Nuevos criterios de clasificación de AR 2010.....	20
4.7 Pruebas de Laboratorio.....	20
4.7.1 Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico.....	21
4.7.1.1 Citrulinación de proteínas en AR.....	21
4.7.2 Factor Reumatoide.....	22
4.7.2.1 FR en enfermedades no reumaticas y personas sanas.....	22
4.8 Fundamente de inmunoensayo enzimático (ELISA).....	23
4.8.1 ELISA indirecto.....	23
4.8.2 Interpretación de resultados.....	23

4.9 Fundamento de aglutinación en látex	23
4.9.1 Interpretación de resultados	24
4.10 Relación de las pruebas ANTI-CCP frente al FR y su interpretación	24
5. Metodología	25
6. Resultados	27
7. Discusión.....	29
8. Conclusiones	32
9. Recomendaciones.....	33
10. Bibliografía	34
11. Anexos	39

Índice de tablas

Tabla 1: Determinación de antipéptido citrulinado cíclico	27
Tabla 2: Demostración del factor reumatoide	27
Tabla 3: Relacionar los resultados obtenidos del ANTI-CCP y FR	28

Índice de anexos

Anexo 1: Oficio Dirigido al Director Médico del HIAL	39
Anexo 2: Autorización del Laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico	40
Anexo 3: Consentimiento informado	41
Anexo 4: Protocolo para la toma de muestra sanguínea por venopunción	43
Anexo 5: Protocolo para transporte de muestras sanguíneas.....	45
Anexo 6: Control de calidad de los Kits	46
Anexo 7: Protocolo de análisis de anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos.....	48
Anexo 8: Protocolo de análisis del factor reumatoide	50
Anexo 9: Protocolo de eliminación de muestras y material contaminado.....	52
Anexo 10: Protocolo de validación de los resultados	53
Anexo 11: Formato de resultados	54
Anexo 12: Evidencias fotográficas	55
Anexo 13: Certificación del Centro de Diagnóstico Médico	57
Anexo 14: Oficio de pertinencia.....	58
Anexo 15: Oficio de corrección de redacción.....	59
Anexo 15: Certificado de traducción.....	60

1. Título

Diagnóstico predictivo de artritis reumatoide en familiares de pacientes diagnosticados mediante las pruebas de antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide

2. Resumen

La artritis reumatoide (AR) se denomina como una patología autoinmune sistémica asociada con un proceso inflamatorio crónico, que causa dolor, hinchazón, y rigidez en las articulaciones, con su consecuente destrucción, deformidad e incapacidad, además en casos más graves puede afectar los órganos extraarticulares. Una hipótesis actual sobre su etiología es que la citrulinación desregulada conduce a la producción de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA). Los marcadores serológicos factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ANTI-CCP) han sido estudiados por años, dichos anticuerpos han demostrado una detección precoz de la enfermedad porque son detectados incluso hasta 10 años antes del comienzo de las manifestaciones clínicas asociándose a la patogenia de la enfermedad, así como también al pronóstico, diagnóstico y seguimiento de la AR. El presente trabajo de investigación tuvo un enfoque cuantitativo, tipo no experimental de corte transversal relacional, los sujetos de estudio fueron un total de 80 familiares de pacientes con diagnóstico de AR que acuden a consulta externa en el Hospital Isidro Ayora, a los que se les realizó el análisis de muestras sanguíneas utilizando la prueba del FR mediante la técnica de aglutinación en látex y la determinación del Anti-CCP mediante la técnica de inmunoanálisis de ELISA. Los resultados obtenidos evidencian que un total del 11.3% poseían anticuerpos antipéptidos citrulinado cíclico y el 16.3% presentaron positividad para el factor reumatoide. A través de los resultados obtenidos se puede concluir que el 8.8% de pacientes es probable que desarrollen artritis reumatoide de una forma severa, ya que ambas pruebas presentaron positividad, lo que aumenta la especificidad para el diagnóstico presuntivo de la enfermedad.

Palabras clave: anticuerpos antiproteína citrulinada, marcadores serológicos, diagnóstico

2.1 Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is termed as a systemic autoimmune pathology associated with a chronic inflammatory process, which causes pain, swelling, and stiffness in the joints, with consequent destruction, deformity, and disability, and in more severe cases can affect extra-articular organs. A current hypothesis about its etiology is that dysregulated citrullination leads to the production of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA). The serological markers rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ANTI-CCP) have been studied for years, these antibodies have shown an early detection of the disease because they are detected even up to 10 years before the onset of clinical manifestations being associated to the pathogenesis of the disease, as well as to the prognosis, diagnosis and follow-up of RA. The present research work had a qualitative approach, non-experimental type of relational cross-sectional, the study subjects were a total of 80 relatives of patients diagnosed with RA who attend outpatient clinic at the Isidro Ayora Hospital, to whom the analysis of blood samples was performed using the RF test by latex agglutination technique and the determination of Anti-CCP by ELISA immunoassay technique. The results obtained showed that a total of 11.3% had anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and 16.3% were positive for rheumatoid factor. From the results obtained it can be concluded that 8.8% of patients are likely to develop severe rheumatoid arthritis, since both tests were positive, which increases the specificity for the presumptive diagnosis of the disease.

Keywords: citrullinated antiprotein antibodies, serological markers, diagnostic.

3. Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, de patogenia inmunológica, etiología desconocida y carácter sistémico, afecta principalmente las membranas sinoviales de múltiples articulaciones periféricas, ocasionando distintos grados de deformidad, lo que conlleva a una discapacidad funcional, además, se presenta con dolor, limitación de movimiento, incapacidad de sus extremidades tanto superiores como inferiores y en ocasiones cursa con manifestaciones extraarticulares, se desconoce cómo se forma el desequilibrio de la respuesta inmune, pero se sabe que pudieran estar involucrados: genes, hormonas, y factores del medio ambiente (Turrión et al., 2017).

Dicha enfermedad reumática es importante en el mundo, sobre todo porque ataca en la edad productiva y por ende la discapacidad provoca un desbalance en la economía de las personas que la padecen, su prevalencia en los diferentes países depende de la edad, sexo y etnia, las patologías músculo esqueléticas en el mundo poseen una prevalencia de un 20% y de AR es del 1.2%; no obstante, en algunas comunidades étnicas como en la de ciertos grupos nativos americanos está prevalencia se encuentra rotundamente aumentada, mientras que en algunas regiones asiáticas está descendida. Afecta especialmente al sexo femenino en proporción de 3:1 en el mundo con relación con el sexo masculino (Domínguez et al., 2022).

Actualmente, el desafío es diagnosticar anticipadamente e iniciar el tratamiento oportuno con el fin de evitar y retardar el daño articular, mejorar la calidad de vida y disminuir la morbimortalidad. Su diagnóstico se basa en datos clínicos, analíticos y radiográficos. Por ende, las pruebas biológicas más importantes que se realizan en el laboratorio son el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (ANTI-CCP), los cuales son útiles en el diagnóstico precoz y presuntivo de la enfermedad (Ibáñez., 2017).

El FR (factor reumatoide) es un autoanticuerpo, suele ser del isotopo IgM, aunque también pueden aparecer principalmente isotopos IgG e IgA. El FR IgM es caracterizado de la artritis reumatoide y se detecta en el 40-80% de los casos, durante varios años se utilizó este marcador para el diagnóstico, pero debido a que se puede encontrar en personas sanas, especialmente en ancianos y en pacientes con otras patologías como el lupus, el síndrome de Sjögren, la cirrosis biliar primaria, las infecciones crónicas y las neoplasias; su positividad no asegura el diagnóstico, y no es exclusivo de la enfermedad, ya que confiar solamente en este biomarcador podría llevar a tratamientos innecesarios (Gutiérrez et al., 2012).

Los anticuerpos anti-CCP, al igual que la mayoría de los autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes, son proteínas que contienen residuos de citrulina, determinan antígenos reconocidos por anticuerpos específicos en la AR; aparecen y son detectables en el suero años antes del comienzo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y se ha reportado la detección de este biomarcador hasta 10 años antes de su diagnóstico (Martínez Téllez et al., 2018).

Por otra parte, los anti-CCP en conjunto con el FR presentan una elevada especificidad para el diagnóstico de la AR; ya que resultan eficaces cuando la enfermedad está en fase inicial y todavía no se cumplen los criterios definitivos para su diagnóstico (Patwardhan, 2017).

Por esta razón se llevó a cabo la siguiente investigación denominada: Diagnóstico predictivo de artritis reumatoide en familiares de pacientes diagnosticados mediante las pruebas de antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide, cuyo objetivo general es: identificar los familiares de pacientes diagnosticados que puedan llegar a poseer la enfermedad de la artritis reumatoide por medio de la asociación de anticuerpos antipéptidos citrulinado cíclico y factor reumatoide, en el periodo de marzo-abril del 2022; y los objetivos específicos son: determinar los anticuerpos antipéptidos citrulinado cíclico, demostrar la presencia el factor reumatoide en las muestras sanguíneas de los familiares de pacientes diagnosticados y finalmente relacionar los resultados del ANTI-CCP con el FR, para considerar su influencia en el diagnóstico precoz de la artritis reumatoide en la población de estudio.

4. Marco teórico

4.1 Artritis Reumatoide

Las mencionadas enfermedades reumáticas son un grupo de padecimientos que afectan el sistema musculoesquelético y tejido conectivo (músculos, tendones, ligamentos, cápsula y membrana sinovial, cartílagos y huesos); algunas de ellas conocidas como enfermedades autoinmunes, debido a que el sistema inmune que está dispuesto para defender el organismo de agentes externos, se altera y daña los tejidos propios, como la artritis reumatoide (Cookson y Stirk, 2019).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria, autoinmune, multifactorial, que involucra al sistema inmune y culmina con discapacidad, por su curso progresivo y crónico, dicha patología comienza con una inflamación prolongada de la membrana sinovial, presentando predilección por las articulaciones periféricas, afectando dedos de las manos, muñeca y pies, en consecuencia la inflamación puede evolucionar a destrucción del cartílago, erosión ósea y deformidad articular, etc., pudiendo así perjudicar a diversos órganos y sistemas, como ojos, pulmones y pleura, corazón y pericardio, piel o vasos sanguíneos (Rojano et al., 2020).

4.2 Manifestaciones Clínicas

La artritis reumatoide inicialmente se manifiesta por consecuencia de la inflamación de articulaciones, tendones y bolsas sinoviales, por ende, el paciente presenta dolor articular por las mañanas, tumefacción y en casos más crónicos llega a la deformidad y limitación funcional; los síntomas y signos generales empiezan con fiebre, fatiga, debilidad, malestar general y depresión, que en casos más graves aparecen manifestaciones extraarticulares, en donde los pacientes con mayor riesgo de padecerlas son aquellos que tienen antecedentes de tabaquismo, comienzo temprano de discapacidad física y factor reumatoide positivo en suero. En un seguimiento de 10 años los signos más recurrentes son: 1) nódulos que aparecen en áreas de extensión de las articulaciones principalmente en manos y codos, 2) síndrome de Sjögren o problemas oculares tipo ojo seco, 3) serositis que es la inflamación de las membranas que recubren el pulmón (pleura) y corazón (pericardio) causando dolor, dificultad para respirar, fiebre y tos, 4) la anemia, debido a la inflamación crónica, la falta de hierro y posibles hemorragias digestivas y 6) osteoporosis, ya que por la pérdida de calcio en los huesos los hace frágiles lo que aumenta la posibilidad de fracturarse aun en pequeños accidentes (Atzeni et al., 2017).

4.3 Epidemiología

A nivel mundial afecta del 0.5% al 1,2% de la población, lo que significa que actualmente habría en todo el planeta entre 100 y 200 millones de personas que padecen este trastorno, la incidencia y prevalencia de la AR varía con la localización geográfica, en sentido global y en algunos grupos étnicos dentro de un país; tal como se muestra en algunos estudios, las tribus estadounidenses nativas: Yakima, Pima y Chippewa muestran tasas de prevalencia cercanas a 7%, por el contrario, muchos estudios poblacionales de África y Asia indican tasas de prevalencia menores con límites del 0.2% al 0.4% (Gutiérrez, 2020). La prevalencia en Estados Unidos y Canadá es de 0.8% y 1,1% respectivamente, similar a la de Latinoamérica, ya que países como Brasil y Argentina han presentado el 0.9%, mientras que Ecuador presenta una prevalencia del 0.8%; otros estudios han reportado que la AR en países como Latinoamérica y África indican un dominio mayor de la enfermedad en mujeres, en comparación con los varones, con proporciones de 8:1 (García y Yébenes, 2018).

4.4 Fisiopatología

El sistema inmunitario produce citocinas, que son proteínas o glicoproteínas que ayudan a la comunicación entre las células, dichas citocinas son responsables de la inflamación de la membrana sinovial, lo que lleva a la destrucción del cartílago y crecimiento óseo. La enfermedad de la AR da como resultado la producción de muchas citocinas, junto con otros factores de crecimiento y quimiocinas, que hacen que la enfermedad progrese (Feria et al., 2020).

En la membrana sinovial que recubre la superficie articular y la vaina tendinosa, se observa infiltración de diversas células inflamatorias, en las que los linfocitos Th17, son citocinas e interleucina (IL-17), iniciando funciones en este proceso, interactuando con células dendríticas (CD), macrófagos y células linfocitos B. Los macrófagos son células esenciales en la fisiopatología y el grado de su infiltración se correlaciona con los síntomas, debido a la secreción de importantes mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la IL-1, y se asocian con la prolongación de la inflamación crónica en la AR. Los fibroblastos sinoviales se activan inicialmente por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudomaligno con aumento de las células tumorales, inhibición de la apoptosis, secreción de citosinas y quimiocinas, metaloproteinasas de matriz y catepsina, que median la inflamación y estimulan la destrucción celular; las células B funcionan mediante la producción de autoanticuerpos (células plasmáticas sinoviales), células T que actúan como células presentadoras de antígenos (APC) y se activan fibroblastos mediante la secreción de

TNF- α y linfotoxinas β , así como la formación de sacos linfáticos en el tejido sinovial, la señalización indica que la presentación del antígeno ocurre localmente, mientras que en otros pacientes las células B, se distribuyen para agregarse o diseminarse. Finalmente, hay activación e hipertrofia de mastocitos a nivel articular, tejido inflamatorio o tejido muscular capaz de invadir y destruir el cartílago articular adyacente, y activación de osteoclastos en el hueso periarticular resultando en reabsorción y erosión ósea propias de las enfermedades óseas (Secco et al., 2020).

La artritis reumatoide puede afectar también órganos y sistemas, induciendo inflamación y la fibrosis, arteriosclerosis precoz o manifestaciones sistémicas, como astenia marcada, anemia y osteoporosis, por ende, son las causas importantes de comorbilidad y mortalidad de estos pacientes (Secco et al., 2020).

4.5 Genética de la artritis reumatoide

La mayoría de las enfermedades reumáticas involucran rasgos complejos en los que interactúan múltiples factores tanto genéticos como ambientales, por ende, tener antecedentes familiares contribuyen a la aparición o una mayor intensidad de padecer AR, un pariente de primer grado de un enfermo tiene la posibilidad que comparta el diagnóstico de esta patología de 2 a 10 veces mayor que en la población general. Los alelos que confieren de modo indudable el máximo riesgo de la AR están dentro del complejo de mayor histocompatibilidad (MHC), que se encuentra localizado en el cromosoma 6, por lo que se ha calculado que el 33% del riesgo genético se encuentra en el interior de dicho locus, gran parte del riesgo depende de la variación alélica en el gen HLADRB1 que codifica la molécula en la cadena β de MHCII. Los alelos de HLA-DRB1, que se vinculan con la enfermedad, comparten una secuencia de aminoácidos en posiciones 70-74 en las terceras regiones hipervariables de la cadena de HLA-DR β llamados epítipo compartido (SE), por ende, la persona que porta los alelos SE genera anticuerpos contra CCP y muestra un peor pronóstico (Shah y Clair 2019).

4.5.1 Factores no genéticos

Los factores no genéticos no se conocen bien, ya que es una patología multifactorial, pero se sabe que los más relevantes son:

Sílice: Las personas expuestas a cristales de sílice tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad, está presente en la industria minera, de construcción, cerámica, vidrio y agricultura, dicha exposición aumenta el riesgo de padecer AR, principalmente en los hombres (Scali et al., 2020)

Hormonas femeninas: La mayor predisposición de la enfermedad en las mujeres es debido a los cambios hormonales que sufren a lo largo de su vida, las hormonas involucradas son los estrógenos los cuales protegen contra la enfermedad de la AR, ya que se ha comprobado que el consumo de anticonceptivos como estar en periodo de gestación retardan las manifestaciones clínicas y disminuye el riesgo de que se desarrolle la enfermedad, por el contrario, cuando la mujer se encuentra en la edad de la menopausia y cuando está en posparto dichas hormonas son reducidas y va a ocurrir todo contrario (Arenaza et al., 2022).

Microorganismos: Se ha descrito que algunas bacterias y virus pueden favorecer la aparición de la artritis reumatoide, diversos estudios apuntan a que algunos virus y bacterias intestinales podrían ser una de las causas de la enfermedad, los virus principalmente implicados son: virus Epstein-Barr, el parvovirus B19, citomegalovirus, el virus de la rubeola y otros retrovirus; en cualquier caso, debe quedar claro que la AR no es una enfermedad contagiosa que se transmita directamente de persona a persona (Rodríguez Portal et al., 2021).

Tabaquismo: El consumo de tabaco también afecta al sistema inmune produciendo una respuesta inflamatoria ya que, se ha observado que el tabaco afecta la respuesta inmune tanto celular como humoral y podría tener efectos pro inflamatorios como inmunosupresores a través de mecanismos diversos, además se ha encontrado una clara relación entre el hábito de fumar y el estrés, por ejemplo, se ha visto que en la mayoría de los pacientes las primeras manifestaciones y brotes asintomáticos de la AR son precedidas por épocas de estrés o incremento de consumo de tabaco (Rodríguez Portal et al., 2021)

Obesidad y tipo de alimentación: Se ha demostrado que la AR es más frecuente en personas obesas, por lo que se ha indicado que una dieta rica en pescado, aceite de oliva, verduras cocidas y fruta ha expuesto tener un papel protector frente a la enfermedad de la AR, lo que podría deberse al alto contenido de ácidos grasos omega-3, a través de un supuesto efecto “antiinflamatorio” (Nall, 2022).

Factores psicológicos: Personas que poseen estrés postraumático pueden presentar un riesgo de tener AR, un estudio prospectivo llevado a cabo en individuos que ANTI-CCP positivos evidencio que la percepción de mayores niveles de estrés se asoció a un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad (Scali et al., 2020).

4.6 Nuevos criterios de clasificación de AR 2010

Los nuevos criterios de categorización del Colegio Americano de Reumatología (ACR)/ Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) vigentes para la artritis reumatoide se exponen en el cuadro 1 (Campos et al., 2017)

Cuadro 1: Criterios de Clasificación ACR/EULAR 2010

Compromiso articular	Puntuación
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
10 articulaciones pequeñas afectadas	6
Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos	2
FR y/o ACPA positivos altos	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y/o PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración de los síntomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Se requiere más de 6 puntos para clasificación definitiva de paciente con AR	

*Nota: *FR: factor reumatoide, *ANTICCP: antipéptido cíclico citrulinado, *VSG: velocidad de eritrosedimentación, *PCR: proteína C reactiva*

4.7 Pruebas de Laboratorio

El diagnóstico clínico de la AR se basa en gran medida en los signos y síntomas, estudios radiográficos y resultados de análisis de laboratorio, dichos análisis aportan información complementaria importante, en el laboratorio se determina velocidad de eritrosedimentación o de la proteína C reactiva, pero estos son marcadores inflamatorios inespecíficos, rutinariamente también se determina el FR, pero este puede ser detectado en personas con otras enfermedades e incluso personas sanas, por lo que en años más recientes la presencia de anti-ccp es de gran utilidad al tener mayor especificidad y capacidad de predicción que el FR (Jordana et al., 2017).

Pruebas específicas de la AR

- Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (ANTI-CCP)
- Factor reumatoide (FR)

4.7.1 Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico

Dichos péptidos citrulinados son proteínas que poseen residuos de citrulina, esta es un aminoácido postraduccional, sintetizado a partir de la modificación de otros aminoácidos como la arginina mediante la intervención de la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), convirtiéndola en un componente básico de los determinantes antigénicos reconocidos por anticuerpos específicos de la AR. Las proteínas citrulinadas se comportan como neoantígenos y son mostradas por las células presentadoras de antígeno unidas a moléculas del HLA-DR (antígenos de histocompatibilidad) lo cual produce una estimulación de las células T, que, a su vez, estimulan las células B para producir autoanticuerpos anti-CCP, por ende, los anticuerpos se unen a las proteínas citrulinadas originando una estimulación del sistema mononuclear fagocítico. Por lo que alteraciones en este proceso pueden llevar a una respuesta anómala perpetuando la inflamación, lo que conlleva a la Artritis Reumatoide (Sohn et al., 2019)

La prueba de anticuerpos Anti-CCP actualmente se considera un excelente marcador diagnóstico de la AR, ya que cumple con tres requisitos esenciales: 1) buena sensibilidad, al detectar un alto porcentaje de pacientes, 2) buena especificidad, limitando resultados falsos positivos y 3) se presenta en fases tempranas, se ha detectado hasta 10 años antes del diagnóstico de la enfermedad. Las primeras pruebas desarrolladas para determinar anti-ccp reportaron que son altamente específicos, hasta un 98%, y moderadamente sensibles, hasta un 68% para el diagnóstico precoz de la AR (Chalico, 2022).

4.7.1.1 Citrulinación de proteínas en AR

La modificación de proteínas puede crear nuevos epítomos, diferentes a esos a los que el sistema inmune es tolerante, dando sitio a una viable actitud inmune ante los antígenos citrulinados (Capote et al., 2021). La citrulinación es catalizada por enzimas dependientes de Ca^{2+} , denominadas peptidilarginina deiminasa (PAD), PAD1 se expresa predominantemente en la epidermis y el útero; PAD2 es el integrante más ubicuo del núcleo familiar y se expresa en el músculo esquelético, bazo, cerebro, glándulas salivales, mientras que PAD3 se expresa en folículos (Citera, 2017).

En los procesos fisiológicos incluye la diferenciación terminal de las células epiteliales, la regulación de la expresión genética y la apoptosis. PAD4 auxilia a la regulación genética por

medio de la citrulinación de histonas y lo cual es más relevante, esta isoforma es la responsable de la generación de nuevos autoantígenos en la AR. Una vez que el sistema de depuración de células apoptóticas por macrófagos o células activas es inadecuado, las proteínas citrulinadas tienen la posibilidad de permanecer expuestas al sistema inmunológico, a lo largo de la inflamación sinovial una vez que muchas células fallecen por apoptosis, es viable identificar estas proteínas. Los autoanticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) se generan localmente en las articulaciones de la AR, donde las proteínas se citrulinan a lo largo del proceso inflamatorio, además, se demostró que otras proteínas sinoviales y no sinoviales (colágeno tipo II, vimentina, proteínas nucleares y proteínas de estrés) son fines de la citrulinación in vivo (Citera, 2017).

4.7.2 Factor Reumatoide

El FR fue el primer anticuerpo descrito por Waaler, en el año 1940, para la AR, este marcador serológico es una familia de autoanticuerpos generalmente de tipo IgM que va dirigido contra el fragmento Fc de las inmunoglobulinas IgG, el factor reumatoide es un biomarcador que se puede encontrar en enfermedades reumáticas y no reumáticas, sin embargo, es el autoanticuerpo más asociado a enfermedad de la artritis reumatoide (Jiménez et al., 2021).

Se encuentra en el suero del 70% de los pacientes con artritis reumatoide, pero no es exclusivo de esta enfermedad, pues se encuentra a títulos altos en infecciones crónicas y otras enfermedades autoinmunes como: lupus eritematoso generalizado (LEG), enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) y síndrome de Sjögren primario (SSP), además, se puede detectar este marcador en la población adulta e incluso en personas sanas. Por eso su positividad no asegura el diagnóstico de la artritis reumatoide y se necesita relacionarse con el cuadro clínico (Suárez y Fernández, 2021).

La prueba del factor reumatoide tiene una sensibilidad del 60 al 90%, dependiendo del método de determinación y de la duración de la AR, su especificidad también es baja, debido a que aproximadamente el 25% de personas sanas mayores a 70 años presentan elevación de FR y el 5% en la población en general, por ende, se lo considera como no específico a este biomarcador (Suárez y Fernández, 2021).

4.7.2.1 FR en enfermedades no reumáticas y personas sanas

Este marcador se puede detectar en diferentes trastornos inflamatorios como lo son las infecciones y enfermedades crónicas, pueden caracterizarse por la presencia del FR estos pueden ser transitorios y no perjudiciales a diferencia de los que son detectados en sujetos con AR. Por ejemplo, la frecuencia en otras condiciones como: hepatitis C (76%), infección por

citomegalovirus (20%), infección de Epstein-Barr (20%), así como en muchas afecciones inflamatorias y neoplasias malignas (Méndez et al., 2018).

4.8 Fundamento de inmunoensayo enzimático (ELISA)

La técnica de ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) se usa a menudo para medir la presencia o concentración de antígenos, anticuerpos, péptidos, proteínas, hormonas u otras biomoléculas en muestras biológicas, es considerablemente sensible y puede detectar bajas concentraciones de antígenos. Este inmunoensayo enzimático se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción, este principio tiene muchas de las propiedades de un inmunoensayo ideal, ya que es versátil, robusto, simple en su realización y consigue mediante el uso de la fase sólida, una separación fácil entre la fracción retenida y la fracción libre (Swanson, Sjaastad, y Griffith, 2022).

4.8.1 ELISA indirecto

Consiste en la unión de dos pasos que implica el uso de un anticuerpo primario y un anticuerpo secundario marcado, en este método, el anticuerpo primario se incuba con los pocillos de una placa recubiertos con antígeno, posteriormente se agrega un anticuerpo secundario marcado que reconoce el anticuerpo primario, luego, se agrega un sustrato que al reaccionar con la enzima proporcionará una señal visible que permitirá la detección o cuantificación del antígeno de interés (Mathieu, 2017).

4.8.2 Interpretación de resultados

La interpretación de los resultados es posible comparando las absorbancias del control de referencia (CC) y de las muestras.

Positivo: absorbancias $> 1.0 \times CC$

Negativo: absorbancias $< 0.95 \times CC$

4.9 Fundamento de aglutinación en látex

La prueba de aglutinación en látex se basa en reacciones inmunológicas antígeno-anticuerpo en las cuales las partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos específicos provocan al contactar con los antígenos correspondientes una reacción de aglutinación que se evidencia por la formación de una malla o grumos visibles macroscópicamente (González et al., 2018).

4.9.1 Interpretación de resultados

Reacción positiva: presencia de aglutinación (formación de grumos) fácilmente visibles macroscópicamente.

Reacción negativa: suspensión uniforme, no presenta cambios.

4.10 Relación de las pruebas ANTI-CCP frente al FR y su interpretación

- Valor positivo de Anti-CCP y FR, es muy probable que tenga AR y que desarrolle una forma severa de la enfermedad
- Valor positivo de Anti-CCP y de FR negativo, es probable que tenga AR de reciente inicio o que la desarrolle a futuro
- Valor negativo de Anti-CCP y FR positivo, los síntomas y signos clínicos serán importantes para determinar si el paciente tiene AR o está cursando por otro trastorno inflamatorio
- Valor negativo tanto de Anti-CCP y de FR, es poco probable que tenga la enfermedad (López, Urbano, Cárdenas, Molina, y Lendínez, 2013).

5. Metodología

5.1 Área de estudio

El estudio se realizó en el Hospital Isidro Ayora, ubicado en las calles Juan José Samaniego e Iberoamérica, y los análisis se ejecutaron en el Laboratorio de la Facultad de Salud Humana de la Universidad Nacional de Loja, ubicado en la calle Manuel Montero.

5.2 Procedimiento

5.2.1 Tipo de estudio

El presente proyecto de investigación fue de diseño cuantitativo, tipo no experimental de corte transversal relacional.

5.2.2 Técnicas para recolección de datos

Se recolectó la información necesaria para el estudio por medio de la base de datos que fue proporcionada por el Hospital Isidro Ayora, tomando en cuenta los pacientes que posean diagnóstico de Artritis Reumatoide.

5.2.3 Fase preanalítica

Oficio dirigido al Director Médico del Hospital Isidro Ayora – Loja, solicitando el permiso correspondiente para acceder a la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide. (Anexo N.º1)

Oficio dirigido al Decano de la Facultad de Salud Humana, solicitando autorización para el procesamiento de las muestras en el laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico. (Anexo N.º2)

Aplicación del consentimiento informado, el cual es un documento donde se colocan datos personales del paciente en estudio. (Anexo N.º3)

Protocolo para la toma o extracción de muestras sanguíneas. (Anexo N.º4)

Protocolo para el transporte de muestras sanguíneas desde las casas de los pacientes hasta el laboratorio de la Facultad de Salud Humana. (Anexo N.º5)

5.2.4 Fase Analítica

Control de los reactivos, procedimiento que nos permite monitorear la precisión del Kit del reactivo, asegurando la obtención de los resultados. (Anexo N.º6)

Análisis de anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (anti-ccp) en el equipo Rayto RT-2100C, en el cual se señala el procedimiento exacto de las muestras. (Anexo N.º7)

Análisis del factor reumatoide (FR), mediante la técnica de aglutinación. (Anexo N.º8)

5.2.5 Fase Pos-analítica

Validación de resultados. (Anexo N.º10)

Formato de entrega de resultados. (Anexo N.º11)

5.2.6 Universo

El universo de este estudio fue constituido por los familiares de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que acuden al área de consulta externa del Hospital Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

5.2.7 Muestra

La muestra estuvo constituida por 80 familiares entre ellos hombres y mujeres, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

5.2.8 Criterios de inclusión

- Familiares de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, que deseen participar voluntariamente del estudio y que firmen el consentimiento informado.

5.2.9 Criterios de exclusión

- Familiares que ya posean el diagnóstico de la patología.
- Personas que no cumplen con el criterio de inclusión.

5.3 Procesamiento y análisis de datos

Para la tabulación de datos se utilizó el programa estadístico informático Statistical Package For Social Sciences SPSS versión 25, en el cual de forma ordenada se revisaron todos los resultados de cada uno de los 80 familiares, dichos resultados se presentaron a través de tablas en las que se evidencio la frecuencia tanto de ANTI-CCP y FR, y mediante la prueba estadística de Chi-cuadrado de Pearson se empleó la relación de ambas pruebas, demostrando que si existe una relación ya que se obtuvo una significancia del 95%.

6. Resultados

La población de estudio seleccionada consta de 80 personas de sexo femenino y masculino, entre edades de 25 a 70 años que son parte de familias de personas diagnosticadas con artritis reumatoide.

En la tabla 1 se observan los casos positivos y negativos para antipéptido citrulinado cíclico, que se realizó mediante inmunoensayo enzimático (ELISA).

Tabla 1

Determinación de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico en familiares de personas con diagnóstico de artritis reumatoide en el periodo marzo – abril del 2022

ANTICCP*		
	Frecuencia	Porcentaje%
Positivo	9	11,3
Negativo	71	88,8
Total	80	100

*Nota: *Antipéptido citrulinado cíclico*

A continuación, en la tabla 2 se visualiza los resultados del factor reumatoide que se los realizo mediante la técnica de aglutinación en látex.

Tabla 2

Demostración del factor reumatoide de familiares de personas con diagnóstico de artritis reumatoide en el periodo marzo -abril del 2022

Factor Reumatoide		
	Frecuencia	Porcentaje %
Positivo	13	16,3
Negativo	67	83,8
Total	80	100,0

Por último, se correlaciono las dos pruebas tanto ANTI-CCP como FR (tabla 3) donde se evidencio estadísticamente empleando la prueba de chi cuadrado que existe una relación significativa ($p < 0,05$).

Tabla 3

Relación de los resultados obtenidos del Antipéptido Citrulinado y Factor Reumatoide en el periodo de marzo – abril del 2022

Tabla cruzada ANTICCP*FR**					
		FR			
		positivo	negativo		Total
ANTICCP	Positivo	N	7	2	9
		%	8,8	2,5	11,3
	negativo	N	6	65	71
		%	7,5	81,3	88,8
Total	N	13	67	80	
	%	16,3	83,8	100,0	

*Nota: Chi-cuadro de Pearson significancia asintótica bilateral (valor P): 0,000; * antipéptido citrulinado cíclico; **factor reumatoide*

7. Discusión

La artritis reumatoide es una enfermedad que requiere ser detectada anticipadamente por ser una patología degenerativa que progresa a una discapacidad funcional de las personas que lo padecen. Las pruebas de laboratorio empleadas para el diagnóstico rutinariamente son (FR) y (Anti-CCP), aunque el marcador serológico del FR ya no es específico de la enfermedad, establecer una relación de estas dos pruebas aumenta la especificidad para su diagnóstico presuntivo incluso años antes del comienzo de las manifestaciones clínicas (Carballo et al., 2017).

La presente investigación está dividida en dos partes, en la primera parte se determinó la presencia de anticuerpos Anti-CCP y FR de 80 pacientes que tenían familiares con diagnóstico de AR, de los cuales evidenciamos que el 11.3% (n=9) son positivos para anti-ccp lo que se asemeja con el estudio de (Goeldner et al., 2010) y (Alkhatib, 2021) que encontraron en sus estudios un porcentaje de 5.5% (n=11) y 19.4% (n=24) familiares positivos respectivamente, lo que demuestra que existe una frecuencia de casos positivos para la prueba de anti-ccp en familiares de pacientes con diagnóstico de AR, podemos tomar en consideración que la genética es un factor importante en el desarrollo de esta enfermedad, además, se ha demostrado que dicha prueba es una herramienta serológica para identificar la AR en fase temprana y la presencia de estos anticuerpos se encuentra asociada con una evolución rápidamente progresiva de lesiones erosivas, alteraciones radiológicas y pérdida de la función en comparación con los pacientes que son ANTI-CCP negativos (Blas, 2019).

En la determinación del FR se obtuvo que el 16.3% (n=13) son positivos, lo que se diferencia del estudio de (Durán, 2022) que obtuvo el 28% (n=44) positivos para el FR en una muestra de 157 participantes, debido a que su población en estudio fueron adultos mayores, su nivel de porcentaje se encuentra sobre el de nuestro estudio, puesto que este marcador puede estar presente en personas sanas especialmente en ancianos.

Otro estudio de (Lazo et al., 2017) determinó la presencia del factor reumatoide en mujeres de 40 a 60 años, en el cual demostró que de sus 40 participantes todas las muestras analizadas fueron negativas, debido a que no suele aparecer en los primeros años de progreso de la enfermedad, no obstante, no se descarta la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad ya que se puede desencadenar debido a diversos factores, además, esta prueba no es específica de la artritis reumatoide porque también se presenta en trastornos inflamatorios.

Navarro et al., (2021) en su estudio determino la sensibilidad y especificidad de la prueba ANTI-CCP, encontró el 77.8% y el 94% respectivamente, mientras que para el FR obtuvo una sensibilidad del 34.9% y una especificidad del 94.3%, lo que muestra una sensibilidad muy baja para el FR por lo que no es útil utilizar esta prueba como una herramienta de diagnóstico, indicándonos que los ANTI-CCP son más específicos que el FR. También, se demostró que cuando se emplea el FR en combinación con el ensayo ANTI-CCP aumenta la eficacia diagnóstica con una especificidad del 100%.

Para la segunda parte de la investigación se tomaron los resultados obtenidos tanto de las pruebas de Anti-CCP y FR, y se estudió su relación usando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson con la cual obtuvimos ($\chi^2= 28,208$ $P= 0,000$) lo que nos indica que existe una relación entre los anticuerpos Anti-CCP y el FR, el (8,8%; $n=7$), resultado que se relaciona con el estudio de (Ramos et al., 2015) en el cual el 2.1% ($n=17$) de familiares también dieron positivos tanto para Anti-CCP y FR que desarrollaron AR en los 5 años de seguimiento, manifestando que cuando se utiliza el FR en combinación con el ensayo ANTI-CCP aumenta la eficacia de un diagnóstico presuntivo del 100% (Navarro et al., 2021), ya que los péptidos citrulinados se comportan como neoantígenos y son mostradas por las células presentadoras de antígeno unidas a moléculas del HLA-DR (antígenos de histocompatibilidad) lo que genera una estimulación de las células T, que, paralelamente, estimulan las células B para crear autoanticuerpos ANTI-CCP, por ende, los autoanticuerpos se incorporan a las proteínas citrulinadas originando una estimulación del sistema mononuclear fagocítico (Won et al., 2021).

Por otra parte, el FR generalmente no suele detectarse hasta pasados unos años de la enfermedad, ya que en los dos primeros años de evolución la especificidad es baja del 30 al 60%, además puede desaparecer si la enfermedad remite, si esto no ocurre las células dendríticas de la membrana activan a los linfocitos Th, los cuales activan a los macrófagos y se van acumulando en la membrana inflamada lo que generan autoanticuerpos FR, además dichas células comienzan a secretar citocinas proinflamatorias que convocan a más células efectoras a las articulaciones, que contribuyen a la erosión tisular, por otro lado, las células inflamatorias producen proteinasas y colagenasas dentro de la articulación, generando destrucción del cartílago, ligamentos, tendones y con el tiempo afecta hasta el hueso (Iglesias, 2018).

La mayoría de los casos de esta enfermedad posee una predisposición genética porque es un factor implicado en su desarrollo, de modo indudable el máximo riesgo de AR se debe a una alteración del alelo 4 del gen DR del antígeno leucocitario humano (HLA-DR4) y los alelos relacionados con el complejo de mayor histocompatibilidad de clase II (genes que codifican el

HLA-DR4), de todos modos, esto no significa que sea una enfermedad hereditaria, sino que existen ciertas variantes en algunos genes que predisponen a presentarla, lo que evidencia que en algunas familias haya varios casos (Ankoor Shah, 2019), sin embargo, hay que tomar en consideración a otros factores no genéticos como hormonales, socioeconómicos, dietéticos, infecciones y consumo de tabaco que influyen directamente en el desarrollo de esta enfermedad como lo menciona (Serranos, 2020).

8. Conclusiones

Se obtuvo que el 11.3% n= 9 participantes presentaron anticuerpos anti-CCP.

El 16.3% n=13 de participantes demostraron la presencia del factor reumatoide.

Se estableció que si existe una relación estadística entre el anti-CCP y FR, en donde se pudo apreciar que el 8.8%, de participantes es probable que desarrolle una forma severa de AR, el 2.5%, la desarrolle a futuro, y el 7.5%, deberían tener en cuenta los síntomas y signos clínicos, mientras que el 81.3% es poco probable que padezca la enfermedad.

9. Recomendaciones

Ante los resultados del trabajo de investigación puedo recomendar a los pacientes cuyo ANTI-CCP es positivo, acudir a un especialista de la enfermedad (reumatólogo) para que se les realice los exámenes complementarios.

Pacientes que fueron positivos para la presencia del factor reumatoide, deben tener en cuenta sus signos y síntomas para que se confirme o descarte el diagnóstico de la AR.

Los pacientes que obtuvieron las dos pruebas positivas de ANTI-CCP y FR deben tener un seguimiento porque su positividad aumenta el 100% la posibilidad de desarrollar AR.

10. Bibliografía

- Barbara J. Bain, I. B. (2018). *Hematología Práctica*. Elsevier .
- Bard, S. (29 de Mayo de 2022). *MEDICAL NEWS TODAY*. Obtenido de <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/la-artritis-reumatoide-es-hereditaria>
- Blas, F. C. (2019). Autoanticuerpos asociados con la artritis reumatoide: factor reumatoide y anticuerpos antipéptido citrulinado. *Ortho & Rheum*, 14-27.
- Buitrago, A. (2019). ELISA. *AllSciencie*, 1-10.
- Chalico, J. M. (28 de Junio de 2022). *Medscape*. Obtenido de <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5909248>
- Generali, E., Santís, M., Isailovic, N., Palermo, B., Ceribelli, Á., Alborgetti, F., y Selmi, C. (2021). Factor reumatoideo y anticuerpos antipéptido citrulinado en la población general: asociación virus hepatitis B y C y riesgo de artritis reumatoide a 15 años. *Clin Exp Rheumatology*, 38-43.
- Jiménez, E., Romero, M., Jaramillo, S., Jara, G., Guachisaca, P., y Japa, S. (2021). Revisión bibliográfica sobre artritis reumatoide. *Revista Médica*, 45.
- López, M., Urbano, A., Cárdenas, M., Molina, A., y Lendínez, A. (2013). *Manual de laboratorio en las enfermedades autoinmunes sistémicas*. OmniaScience.
- Ramos, C., Castillo, J., Lozano, L., Padilla, J., Sandoval, C., Vargas, C., . . . Aceves, F. (2015). Valor predictivo del péptido anticíclico citrulinado y el factor reumatoide en el desarrollo de artritis reumatoide en una cohorte de familiares sanos de pacientes con artritis reumatoide. *American College Of Rheumatology*, 2837-2844.
- Shah, A., y Clair, W. (2019). *Artritis Reumatoide*. McGraw Hill.
- Suárez, J., y Fernández, A. (2021). Detección del factor reumatoide en el laboratorio. *Revista Médica*, 106.
- Swanson, W., Sjaastad, F., y Griffith, T. (Enero de 2022). *JoVE Sciencie Education* . Obtenido de <https://www.jove.com/es/v/10496/elisa-assays-indirect-sandwich-and-competitive?language=Spanish>
- Alpízar-Campos, R., Díaz-Coto, J. F., Vega-Ortíz, J. M., Monge-Zeledón, P., Arrieta-Vega, D., & Sáenza-Castro, R. (2017). Guías de manejo de artritis reumatoide. Consenso 2016. *Acta*

Médica Costarricense, 59(3), 103–109.
http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022017000300103&lng=en.

Ana, D., Mairena, M., Eduardo, C., Jirón, L., Jesús, M., & Miranda, A. (2017). *Determinación de Factor Reumatoide en Barrio de Juigalpa , Chontales*.

Ankoor Shah, W. S. C. (2019). *Artritis reumatoide. ConArtritis*. 1–25.
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-artritis-reumatoide-11711>

Arenaza-corona, G. N., Corina-sosa, B., & Mendieta-zerón, H. (2022). *Inmunología y papel de la fototerapia en artritis reumatoide y embarazo. March*.

Atzeni, F., Talotta, R., Masala, I. F., Bongiovanni, S., & Boccassini, L. (2017). Biomarkers in RA. *Israel Medical Association Journal*, 19(August), 512–516.
<https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/251/125517.pdf>

Capote, A. C., Estévez, M., & Kokuina, E. (2021). *Manifestaciones extrarticulares y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados en artritis reumatoide Extrarticular manifestations and antibodies against citrullinated cyclic peptides in rheumatoid arthritis . 2021(4)*, 1–13.

Citera, G. (2017). *¿Cuál es el verdadero rol de los ACPAs en la artritis reumatoidea?* 28(4), 28–33.

Contreras, F. (2019). *Toma, transporte, conservacion y remision de muestras. laboratorio clinico*. 1–44.

Cookson, M. D., & Stirk, P. M. R. (2019). *Cuadernos de AUTOINMUNIDAD*.

David, N., Freire, D., Elizabeth, P., Fierro, A., Estefania, G., & Santana, C. (2022). *Artritis reumatoide . Una visión general Rheumatoid arthritis . A general visión*. 24(2).

Durán, Y. (2022). Factor reumatoide y antecedentes clínicos asociados a la prevalencia de enfermedad reumática en adultos de chone provincia de manabí. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(1), 597–611. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i2.1909

Gisela, E., Feria, E., Andrea, M., Castro, G., Ivonne, M., & Larrea, S. (2020). *Role of cytokines in the physiopathology of rheumatoid arthritis Introducción*. 24(Ccm), 350–370.

- Goeldner, I., Skare, T. L., de Messias Reason, I. T., Nisihara, R. M., Silva, M. B., & da Rosa Utiyama, S. R. (2010). Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients and relatives from Brazil. *Rheumatology*, *49*(8), 1590–1593. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq134>
- González-losada, C., Victoria-garcía, M., & Dorta-contreras, A. J. (2018). *Método de aglutinación en látex para el diagnóstico rápido del síndrome de*. *27*(2), 67–75.
- Gutiérrez, C., & Alexandra, J. (2020). *Facultad de Ciencias Médicas Carrera de Medicina Actividad de la enfermedad relacionada con calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con artritis*.
- Iglesias, E. L. (2018). *Factor reumatoide como marcador de diagnóstico precoz de artritis reumatoide*.
- Jesús, M., & Yébenes, G. De. (2018). *Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario*. *14*(2), 3–6.
- Jordana, M., Gabriel, O., Interzonal, H., Agudos, G. De, Alende, O. E., Plata, M., & Aires, P. D. B. (2017). Relevancia clínica de anticuerpos asociados a artritis reumatoidea. *Bioquímica y Patología Clínica*, 25–31.
- Martínez Téllez, G., Torres Rives, B., Gómez, A., Prada Hernández, D. M., & Sánchez Rodríguez, V. (2018). Eficacia diagnóstica de anticuerpos antipeptidos citrulinados de segunda y tercera generaciones para la artritis reumatoide. *Revista Habanera De Ciencias Medicas*, *6*(5), 1–15. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2008000300003&script=sci_arttext
- Mathieu, M. (2017). *¿ Cuáles son las diferencias entre los tipos de ensayos Enzo Life Sciences*. 5–8.
- Mendez-rayo, T., Ochoa-zárate, L., Posso-osorio, I., Ortiz, E., Naranjo-escobar, J., & Tobón, J. (2018). *Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas*. *5*(2), 112–125.
- Nall, R. (2022). *¿ Las personas heredan la artritis reumatoide ?* 1–8.
- Navarro, A., Clavero, R., Ruiz, M., & Urra, J. (2021). *ANTI-PÉPTIDOS CITRULINADOS CÍCLICOS Y FACTOR REUMATOIDE EN LA ARTRITIS REUMATOIDE ANTICYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODIES AND.*

<https://doi.org/10.15568/am.2021.813.or02>

- Oliva-Gutiérrez, E., Martínez-Godoy, M. P., Zapata-Zúñiga, M., & Sánchez-Rodríguez, S. H. (2012). Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico. *Archivos de Medicina*, 8(1), 1–7. <https://doi.org/10.3823/084>
- Patwardhan, A. (2017). Comparative Utility of Anti-Citrullinated Protein Antibodies Verses Rheumatoid Factor in the Management of Rheumatoid Arthritis. *MOJ Orthopedics & Rheumatology*, 8(4), 9–11. <https://doi.org/10.15406/mojor.2017.08.00323>
- Rodríguez Portal, J. A., López Ramírez, C., & Aguilera Cros, C. (2021). Artritis reumatoide y tabaco. *Archivos de Bronconeumología*, 57(5), 315–316. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.021>
- Rojano, J., Rodríguez, M., Rodríguez, E., & González, L. (2020). Percepción de los pacientes de artritis reumatoidea con relación a su enfermedad. *Revista Digital de Postgrado*, 9(3). <https://doi.org/10.37910/rdp.2020.9.3.e235>
- Rosario, & Ibáñez Bosch. (2017). *El diagnóstico y tratamiento precoz de la artritis reumatoide previene la incapacidad funcional*. 58–62. <https://colegiodemedicos.es/wp-content/uploads/2018/07/DIAGNÓSTICO-Y-TRATAMIENTO-PRECOZ-DE-LA-ARTRITIS-REUMATOIDE.pdf>
- Sara Abdala Alkhatib Hernández. (2021). *COMO INDICADORES DE RIESGO EN FAMILIARES CONSANGUINEOS DE PACIENTES CON AR.*
- Scali, J. J., Rosa, J. E., Daniele, S. M., Schlaen, A., Alle, G., Alvarado, R. N., Jaramillo, M. A. T., Rosa, J. E., Guppy, E. R. S., Ubogui, J., Saposnik, M., Pazos, M. L. G., Saturansky, E., Magariños, G., Castro, C., Melamed, E., Stecher, D., Fonzo, H., Galimberti, R., ... Rosa, J. E. (2020). *A U T O I N M U N I D A D*.
- Secco, A., Alfie, V., Espinola, N., & Bardach, A. (2020). Epidemiology, resource use and costs of rheumatoid arthritis in argentina. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(3), 532–540. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.4766>
- Sohn, D., Berón, A., & Pino, M. (2019). Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados como marcadores de diagnóstico y actividad en artritis reumatoidea temprana. *Revista Bioanálisis*, 12–27. http://revistabioanálisis.com/images/flippingbook/Rev_94n/nota_2.pdf
- Turrión Nieves, A., Martín Holguera, R., Pérez Gómez, A., & Álvarez de Mon-Soto, M. (2017).

Artritis reumatoide. *Medicine (Spain)*, 12(28), 1615–1625.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2017.02.010>

Won, P., Kim, Y., Jung, H., Rim, Y. A., Sohn, D. H., Robinson, W. H., Moon, S. J., & Ju, J. H. (2021). Pathogenic Role of Circulating Citrullinated Antigens and Anti-Cyclic Monoclonal Citrullinated Peptide Antibodies in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, 12(June), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.692242>

Ximena Serranos Gil. (2020). Factores ambientales que despiertan enfermedades silenciosas. *Rev. Divulgación Científica*, 46–49.

11. Anexos

Anexo 1: Oficio Dirigido al Director Médico del HIAL

 República del Ecuador

Ministerio de Salud Pública
Hospital General Isidro Ayora
Proceso de Docencia e Investigación

Oficio Nro. MSP-CZ7-HIAL-PDI-2022-15-M

Loja, 24 de Marzo del 2022

Srta. Liliana Guisella Contento Zhanay,
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA.
Ciudad.-

De mis consideraciones:

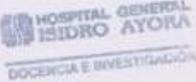
Por medio de la presente me permito informar a usted que luego de revisar su Proyecto de Investigación titulado "ANTIPEPTIDO CITRULINADO EN RELACION AL FACTOR REUMATOIDE PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE ARTRITIS REUMATOIDE EN FAMILIARES DE PACIENTES CONFIRMADOS CON ARTRITIS", lo encuentro PERTINENTE Y FACTIBLE de realizar, por lo que autorizo el desarrollo del mismo en esta Casa de Salud, para lo cual se comunicará a la Responsable de Admisiones para que se le preste las facilidades del caso para su realización.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente:



Dr. Marco Medina Sarmiento.
RESPONSABLE DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL HIAL



Dirección: Av. Manuel Agustín Aguirre y Juan José Saraniego Código postal: 110103 / Loja Ecuador
Teléfonos: 593-2-570-540 – www.salud.gob.ec

 Gobierno del Encuentro | Juntos lo logramos

Anexo 2: Autorización del Laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Of. Nro. 2022-0127-DFSH-UNL

Loja, 04 de marzo de 2022.

Señorita

Liliana Guisella Contento Zhanay

ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Presente.-

De mi especial consideración:

En atención a Of. No. 2022-00214-CLC-FSH-UNL de 02 de marzo de 2022, suscrito por la Dra. Sandra Freire Cuesta, Directora de la Carrera de Laboratorio Clínico, en mi calidad de Autoridad Académica de esta Facultad, en el marco del proyecto de tesis denominado: **"ANTIPEPTIDO CITRULINADO EN RELACIÓN AL FACTOR REUMATOIDE PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE ARTRITIS REUMATOIDE EN FAMILIARES DE PACIENTES CONFIRMADOS CON ARTRITIS"**; autorizo el proceso de análisis de suero sanguíneo en el equipo Rayto RT 2.100C en el Laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico.

De la misma manera, solicito a la Lcda. Diana Ramón Montañó, brinde el apoyo técnico a la referida estudiante, quien estará bajo la supervisión de la Lcda. Iliana Delgado, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Aprovecho la oportunidad para reiterar mi sentimiento de consideración y estima.

Atentamente,

**EN LOS TESOROS DE LA SABIDURIA,
ESTA LA GLORIFICACION DE LA VIDA.**



SANTOS AMABLE
BERMEO FLORES

Dr. Amable Bermeo Flores, Mg. Sc.

DECANO FACULTAD DE LA SALUD HUMANA UNL.

Cc: Dirección Carrera Laboratorio Clínico, Lcda. Iliana Delgado, Archivo

ABF/ Yadira Córdova.

ANALISTA DE DESPACHO DE AUTORIDAD ACADÉMICA

Calle Manuel Monteros
tras el Hospital Isidro Ayora - Loja - Ecuador
072-57 1379 Ext. 102

Anexo 3: Consentimiento informado

	<p align="center">Universidad Nacional de Loja Facultad de Salud Humana Carrera de Laboratorio Clínico</p>	<p align="center">Consentimiento informado</p>
<p>Fecha de elaboración: 7 de diciembre del 2021</p>	<p>Tutor del proyecto de tesis: Lic. Iliana Alicia Delgado</p>	<p>Código: 0001 Versión 001</p>
<p>Equipo/ área</p>	<p>Laboratorio Clínico CDM</p>	
<p>Título</p>	<p>Diagnóstico predictivo de artritis reumatoide en familiares de pacientes diagnosticados mediante las pruebas de antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide</p>	
<p>Investigador</p>	<p>Liliana Guisella Contento Zhanay.</p>	
<p>Fecha:</p>	<p>Hora:</p>	
<p>Datos del paciente</p>		
<p>C.I:</p>	<p>Edad</p>	<p>Sexo</p>
<p>En el marco del proyecto “Antipéptido citrulinado en relación al factor reumatoide para la detección temprana de artritis reumatoide en familiares de pacientes confirmados con artritis”, bajo la coordinación de la Dra. Sandra Freire, gestora de la carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad de la Salud Humana, se realizarán investigaciones con diversos enfoques en colaboración con los estudiantes de la carrera de laboratorio clínico quienes desarrollan sus proyectos de tesis cuyos resultados contribuirán al marco del proyecto.</p> <p>Para la ejecución del mismo se necesita la recolección de muestras de sangre de familiares de pacientes que tengan diagnóstico de artritis reumatoide y que en adelante se los denomina “pacientes” los participantes del proyecto pertenecientes a la carrera de laboratorio clínico tomaran y procesaran las muestras para su posterior análisis. El análisis de las muestras se llevará a cabo en el laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico (CDM) de la Facultad de la Salud Humana.</p> <p>Considerando que la muestra de sangre será recolectada mediante venopunción el paciente podrá sentir un ligero dolor cuando se introduce la aguja y puede experimentar una sensación pulsátil en el sitio, después de que se extrae la sangre, siendo este procedimiento de muy bajo riesgo para el paciente.</p> <p>Los resultados serán informados y serán registrados para su posterior monitoreo, los participantes del proyecto pertenecientes a la carrera de laboratorio clínico recolectarán la información requerida por la ficha EPI -1 de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud Pública, para la obtención de datos personales y de contacto; y para el seguimiento de datos clínicos.</p> <p>Toda la información será recolectada estricta y confidencial para asegurar la privacidad de todos los familiares de pacientes confirmados con diagnóstico de artritis.</p>		

Declaración del consentimiento informado para la obtención de muestras

Siendo mayor de edad, en uso pleno de mis facultades mentales y sin precisión, coacción, ni violencia alguna; en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio indicado, declaro mediante la presente que he facilitado la información completa hasta mi conocimiento sobre mi estado de salud; que he sido informado de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigadores, de todos los aspectos relacionados con el proyecto y estoy de acuerdo con el procedimiento que se me ha propuesto; que está claro, que mi participación en dicho proyecto consiste en entregar una muestra de sangre para que sea procesada y que dicha muestra no será empleada para otros fines sin mi consentimiento.

Declaro que eh sido informado de las ventajas e inconvenientes de mi participación en el proyecto, que he escuchado, leído y comprendido toda la información recibida y se me ha dado la oportunidad de preguntar lo que he necesitado sobre el proyecto.

Que el grupo de investigadores coordinados por la Dra. Sandra Freire, me ha garantizado la total confidencialidad relacionada a mi identidad como a cualquier información relacionada con mi persona, a la que tenga acceso para el desarrollo de este proyecto.

Que bajo ningún aspecto me han ofrecido, ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico producto de los hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación.

Que puedo retirarme del proyecto en caso de considerar que el mismo ya no es de mi interés o conveniencia.

.....
Firma y C.I del paciente

Negativa del consentimiento informado

Fecha:

Siendo mayor de edad, en uso pleno de mis facultades mentales y sin presión, coacción, ni violencia alguna, NO autorizo y me niego a que se me realice el procedimiento propuesto, responsabilidades futuras de cualquier índole al servicio de salud y la intervención requerida.

.....
Firma y C.I del paciente

Elaborado por:

Liliana Guisella Contento Zhanay

Revisado por:

ILIANA ALICIA DELGADO
Firmado digitalmente por ILIANA ALICIA DELGADO
Fecha: 2022.09.19 16:29:20 -05'00'

Anexo 4: Protocolo para la toma de muestra sanguínea por venopunción

 <p>1859</p>	<p>Universidad Nacional de Loja Facultad de Salud Humana Carrera de Laboratorio Clínico</p>	<p>Protocolo para la toma de muestra sanguínea por venopunción</p>	
<p>Fecha de elaboración: 7 de diciembre del 2021</p>	<p>Tutor del proyecto de tesis: Lic. Iliana Alicia Delgado</p>	<p>Código: 0001</p>	
<p>Equipo/ área</p>	<p>Laboratorio de Centro Médico de la Facultad de Salud Humana</p>		
<p>Responsable del Laboratorio</p>	<p>Lic. Diana Ramón</p>		
<p>Frecuencia</p>	<p>Después de firmar el consentimiento informado</p>		
<p>Acciones preliminares</p>	<p>Verificar que se disponga con todo el material necesario</p>	<p>Materiales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Torniquete • Agujas vacutainer • Algodón • Alcohol • Campana • Tubos sin anticoagulante • Curitas • Rotulador • Kit de bioseguridad
<p>Procedimiento para la obtención de la muestra sanguínea</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. El analista procede a lavarse las manos correctamente 2. Procede a colocarse todos los implementos de bioseguridad 3. Preparar todo el material que va a ser necesario. 4. Se le rociara alcohol en las manos para su desinfección y luego se le pedirá que se siente en una posición cómoda en donde se le explicara el procedimiento de la toma de muestra, no sin antes pedirle el consentimiento informado con su respectiva firma. 5. Se procede a rotular el tubo con el nombre y el código que se le designe al paciente; y se prepara la aguja vacutainer y la campana para la extracción. 6. Luego se le pide al paciente que extienda su brazo, se coloca el torniquete no más de 5 minutos y se procede a hacer la desinfección de la zona de punción. 		

	<ol style="list-style-type: none"> 7. Fijamos la vena con la mano no dominante y se introduce la aguja en la vena con el bisel hacia arriba, en el mismo sentido que el flujo sanguíneo venoso, con un ángulo de 20°-30° 8. Estabilizar la aguja y el adaptador con una mano y presionar con el pulgar y el dedo índice de la otra para perforar el tubo. 9. Comprobar que fluye la sangre por el tubo y mientras se llena el tubo colocar el conjunto del sistema entre el dedo pulgar e índice, apoyando los dedos libres en el brazo del paciente para evitar que se movilice. 10. Comprobar que se aspira la cantidad de sangre necesaria para la realización del análisis 11. Soltar el compresor antes de extraer la aguja de la vena, y aplicar un apósito sobre el punto de punción. Retirar la aguja suavemente y sin girarla. 12. Una vez retirada la aguja hacer o solicitar al paciente que realice una moderada presión sobre el apósito, manteniendo el brazo estirado, nunca doblado 13. Eliminar el material contaminado en recipientes adecuados, de acuerdo al Protocolo de Gestión de Residuos Hospitalarios 14. Y por último se comprueba el estado del paciente (Bain, 2018).
--	--

<p>Elaborado por:</p> <p>Liliana Guisella Contento Zhanay</p>	<p>Revisado por:</p> <p>ILIANA ALICIA DELGADO</p> <p>Firmado digitalmente por ILIANA ALICIA DELGADO Fecha: 2022.09.19 16:29:48 -05'00'</p>
--	---

Anexo 5: Protocolo para transporte de muestras sanguíneas

	Universidad Nacional de Loja Facultad de Salud Humana Carrera de Laboratorio Clínico		Protocolo para transporte de muestras sanguíneas	
Fecha de elaboración: 7 de diciembre del 2021	Tutor del proyecto de tesis: Lic. Iliana Alicia Delgado		Código: 0002	
Equipo/ área			Versión 001	
Responsable del laboratorio			Laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico de la Facultad de Salud Humana	
Frecuencia			Lic. Diana Ramón	
Acciones preliminares			Cada vez que se obtenga la muestra sanguínea del paciente	
Indicaciones para el transporte de muestras de sangre sin anticoagulante			Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Gradilla • Paquetes de hielo • Cooler
Elaborado por: Liliana Guisella Contento Zhanay			Revisado por: ILIANA ALICIA DELGADO <small>Firmado digitalmente por ILIANA ALICIA DELGADO Fecha: 2022.09.19 16:30:09 -0500</small>	

Anexo 6: Control de Calidad de los Kits

	Universidad Nacional de Loja Facultad de Salud Humana Carrera de Laboratorio Clínico		Control de calidad de los Kits	
Fecha de elaboración: 7 de diciembre del 2021	Tutor del proyecto de tesis: Lic. Iliana Alicia Delgado		Código: 0001	
			Versión 0001	
Equipo/ área	Laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico de la Facultad de Salud Humana			
Responsable del laboratorio	Lic. Diana Ramón			
Frecuencia	Dependiendo del número de muestras recolectadas			
Acciones preliminares	Verificación de la disposición de todo el material a utilizar	Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Suero • Kit de reactivo (Anti-CCP) 	
Protocolo de control de calidad del Kit ANTI-CCP	<p>Estabilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los reactivos son estables hasta las fechas de caducidad en las etiquetas individuales cuando se almacenan a 2 – 8°C. <p>Preparación de reactivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • El estuche y todos los componentes deben alcanzar la temperatura ambiente (TA) antes de realizar el ensayo. • Los frascos utilizados deben cerrarse con cuidado y almacenarse de 2 – 8°C. • Almacenar SUB protegido de la luz. • No utilizar recipientes de poliestireno en la manipulación de CON. • Para evitar una contaminación microbiana o química potencial, nunca transferir los reactivos no utilizados en el frasco de origen. • WASH es estable para 6 semanas si se almacena de 2- 8°C. <p>Estabilidad muestras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usar muestras recién tomadas o congelar las muestras a -20°C. • Congelar y descongelar solamente una vez. • No utilizar muestras séricas inactivadas por tratamientos de calor a 56°C. 			

	<ul style="list-style-type: none"> • Permitir que las muestras alcancen la temperatura ambiente (30 minutos). <p>Controles positivo y negativo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control negativo: valor de absorbancia menor a 0.95 • Control positivo: valor de absorbancia mayor de 1.00 <p>Cutt-Off Control del ensayo</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.651
<p>Protocolo de control de calidad del Kit FR</p>	<p>Estabilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • LR, PC Y NP son estables hasta la fecha de caducidad cuando se almacenan de 2 – 8°C. • No congelarlo <p>Estabilidad de muestras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suero hasta 24 horas a 2 – 8°C • Suero hasta 4 semanas a -20°C
<p>Elaborado por:</p> <p>Liliana Guisella Contento Zhanay</p>	<p>Revisado por:</p> <p>ILIANA ALICIA DELGADO</p>  <p>Firmado digitalmente por ILIANA ALICIA DELGADO Fecha: 2022.09.19 16:30:36 -0500'</p>

Anexo 7: Protocolo de análisis de anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos

 <p align="center">1859</p>	<p align="center">Universidad Nacional de Loja Facultad de Salud Humana Carrera de Laboratorio Clínico</p>		<p>Análisis de anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos (anti-ccp) en el equipo Rayto RT-2100C</p>	
<p>Fecha de elaboración: 7 de diciembre del 2021</p>	<p>Tutor del proyecto de tesis: Lic. Iliana Alicia Delgado</p>		<p>Código: 0003</p>	
			<p>Versión: 001</p>	
<p>Equipo/ área</p>	<p>Laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico de la Facultad de Salud Humana</p>			
<p>Responsable del laboratorio</p>	<p>Lic. Diana Ramón</p>			
<p>Frecuencia</p>	<p>Dependiendo del número de muestras recolectadas</p>			
<p>Acciones preliminares</p>	<p>Verificación que se le han pasado al equipo controles positivo y negativo.</p>	<p>Materiales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muestra de suero • Kit de reactivo (Anti-CCP) • Tubos eppendorf • Micropuntas • Macropuntas • Lápiz graso 	
<p>Protocolo de análisis de anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos (anti-ccp) en el equipo Rayto RT-2100C</p>	<p>Procedimiento</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La muestra sanguínea se obtiene por venopunción se la somete a un proceso de centrifugación de 2500 rpm por 5 minutos, para la obtención de suero. 2. Pipetear 100 ul de muestra diluida, CC, PC y NC en MTP, para el blanco utilizar DIL en lugar de la dilución de muestra, cubrir MTP de tira adhesiva. 3. Incubar para 1 hora a TA. 4. Echar la solución de MTP. Lavar MTP 3 veces usando 300 ul de WASH por pocillo. 5. Echar WASH y remover el líquido remanente invirtiendo los micropocillos sobre papel o tela absorbente. 6. Pipetear 100 ul de CON y cubrir MTP con tira adhesiva. 7. Incubar 30 minutos a temperatura ambiente. 			

	<ol style="list-style-type: none"> 8. Echar la solución de MTP. Lavar MTP 3 veces usando 300 ul de WASH por pocillo 9. Echar buffer y remover el líquido remanente invirtiendo los micropocillos sobre papel o tela absorbente. 10. Pipetear 100 ul de SUB e incubar 30 minutos. A una temperatura superior a 25°C, el tiempo de incubación del sustrato podría acortarse. El tiempo de incubación mínimo de incubación debería ser de 25 minutos. 11. Agregar 100 ul de STOP por pocillo 12. Leer la absorbancia a 450 nm dentro de los 10 minutos, siguientes a la adición de la solución de parada. Se recomienda proceder a una medición bicromatica con una longitud de onde de referencia a 620 – 690 nm. <p>Automatización</p> <p>El ELISA IMTEC-CCP- Antibodies puede efectuarse con analizadores ELISA automatizados apropiados. Las aplicaciones deben validarse antes del uso diagnóstico.</p>
<p>Elaborado por:</p> <p>Liliana Guisella Contento Zhanay</p>	<p>Revisado por:</p> <p>ILIANA ALICIA DELGADO</p>  <p>Firmado digitalmente por ILIANA ALICIA DELGADO. Fecha: 2022.09.19 16:30:59 -0500</p>

Anexo 8: Protocolo de análisis del factor reumatoide

 <p>1859</p>	Universidad Nacional de Loja Facultad de Salud Humana Carrera de Laboratorio Clínico		Análisis del factor reumatoide (FR), mediante la técnica de aglutinación	
Fecha de elaboración: 7 de diciembre del 2021	Tutor del proyecto de tesis: Lic. Iliana Alicia Delgado		Código: 0004	
Equipo/ área			Laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico de la Facultad de Salud Humana	
Responsable del laboratorio			Lic. Diana Ramón	
Frecuencia			Dependiendo del número de muestras recolectadas	
Acciones preliminares			Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Muestra de suero • Kit de reactivo FR (suero control positivo, suero control negativo, reactivo RF de látex) • Pipetas • Micropuntas • Macropuntas
Protocolo de análisis del factor reumatoide (FR) mediante la técnica de aglutinación			Procedimiento <ul style="list-style-type: none"> • La muestra sanguínea se obtiene por venopunción se la somete a un proceso de centrifugación de 2500 rpm por 5 minutos, para la obtención de suero. • LR, PC, NC y muestras de suero a temperatura ambiente, mezclar LR cuidadosamente a fin de resuspender completamente las partículas. • Pipetear o gotear en áreas separadas de la lámina: una gota de suero, una gota de PC (tapa roja), una gota NC (tapa verde) y una gota de LR en las muestras y controles. • Mezclar con palillos diferentes y extender el fluido sobre la superficie completa de las áreas. 	

	<ul style="list-style-type: none">• Inclinarse la placa de atrás hacia adelante por 2 minutos de tal forma que la mezcla rote lentamente dentro de las celdas de la placa o colocar en un rotador automático a 100 r.p.m.• Al final de los 2 minutos leer el resultado bajo la luz artificial fuerte.
Elaborado por: Liliana Guisella Contento Zhanay	Revisado por: ILIANA ALICIA DELGADO <small>Firmado digitalmente por ILIANA ALICIA DELGADO Fecha: 2022.09.19 16:31:25 -0500</small>

Anexo 9: Protocolo de eliminación de muestras y material contaminado

	Universidad Nacional de Loja Facultad de Salud Humana Carrera de Laboratorio Clínico		Protocolo de eliminación de muestras y material contaminado	
Fecha de elaboración: 7 de diciembre del 2021	Tutor del proyecto de tesis: Lic. Iliana Alicia Delgado		Código: 0005	
			Versión: 001	
Equipo/ área	Laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico de la Facultad de Salud Humana			
Responsable del laboratorio	Lic. Diana Ramón			
Frecuencia	Después del procesamiento de las muestras.			
Acciones preliminares	Verificación del todo material utilizado	Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Muestra de suero • Pipetas • Micropuntas • Macropuntas 	
Protocolo de eliminación de muestras y material contaminado	Procedimiento <ul style="list-style-type: none"> • Luego de haber mantenido la cadena de custodia y haber procesado las muestras, las mismas se desechan y se colocan en recipientes con hipoclorito de sodio. • Los materiales o instrumentos de bioseguridad como: guantes, mascarilla y gorro; se desechan en el recipiente de color rojo el cual es utilizado para material “Infeccioso”. • Las puntas de pipetas utilizadas en el procesamiento serán desechadas en recipiente denominado “corto punzantes” (Contreras, 2019). 			
Elaborado por: Liliana Guisella Contento Zhanay		Revisado por: ILIANA ALICIA DELGADO <small>Firmado digitalmente por ILIANA ALICIA DELGADO Fecha: 2022.09.19 16:31:48 -0500</small>		

Anexo 10: Protocolo de validación de los resultados

	<p align="center">Universidad Nacional de Loja Facultad de Salud Humana Carrera de Laboratorio Clínico</p>		<p align="center">Validación de los resultados</p>	
<p>Fecha de elaboración: 7 de diciembre del 2021</p>	<p>Tutor del proyecto de tesis: Lic. Iliana Alicia Delgado</p>		<p>Código: 0006</p>	
<p>Equipo/ área</p>			<p>Laboratorio del Centro de Diagnóstico Médico de la Facultad de Salud Humana</p>	
<p>Responsable del laboratorio</p>			<p>Lic. Diana Ramón</p>	
<p>Frecuencia</p>			<p>Dependiendo del número de muestras procesadas</p>	
<p>Acciones preliminares</p>		<p>Verificación de la disposición de todo el material a utilizar</p>	<p>Materiales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muestra de suero • Kit de reactivo (FR)
<p>Protocolo de validación de los resultados de (ANTI-CCP)</p>		<p>Validación del análisis</p> <ul style="list-style-type: none"> • El cociente de absorbancia de PC/CC está dentro del rango indicado (4.2 – 7.6) • El cociente de absorbancia de NC/CC es de <1.0. 		
<p>Protocolo de validación de los resultados de (FR)</p>		<p>Validación del análisis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estos resultados deben ser comparados con las muestras, para distinguir una posible granulación de una aglutinación. 		
<p>Elaborado por:</p> <p>Liliana Guisella Contento Zhanay</p>			<p>Revisado por:</p> <p>ILIANA ALICIA DELGADO <small>Firmado digitalmente por ILIANA ALICIA DELGADO Fecha: 2022.09.19 16:32:23 -0500</small></p>	

Anexo 11: Formato de resultados



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE SALUD HUMANA
LABORATORIO CLINICO CDM



DATOS GENERALES

ID de muestra:

Nombre:

Identificación:

Edad:

Sexo:

Informe de resultados

Examen	Interpretación de resultados	Resultado
Antipéptido citrulinado cíclico	Positivo: absorbancia $> 1.0 \times CC$ Negativo: absorbancia $< 0.95 \times CC$	
Factor reumatoide	Positivo: aglutinación clara dentro de los 2 minutos. Negativo: sin aglutinación visible después de los 2 minutos.	

Realizado por:

Validado por:

Elaborado por:

Liliana Guisella Contento Zhanay

Revisado por:

ILIANA ALICIA DELGADO
Firmado digitalmente por
ILIANA ALICIA DELGADO
Fecha: 2022.09.19
16:32:48 -05'00'

Anexo 12: Evidencias fotográficas



Descripción: Toma de muestra sanguínea



Descripción: Centrifugación de muestras sanguíneas



Descripción: Muestras alcanzan temperatura ambiente (30 min)



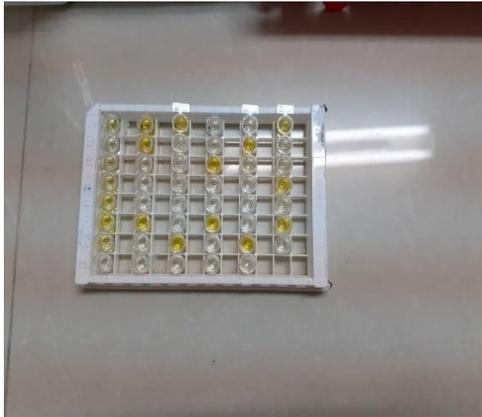
Descripción: Dilución de muestras (10 ul de muestra y 490 DIL)



Descripción: Agregación de solución de conjugado y colocación de tira adhesiva



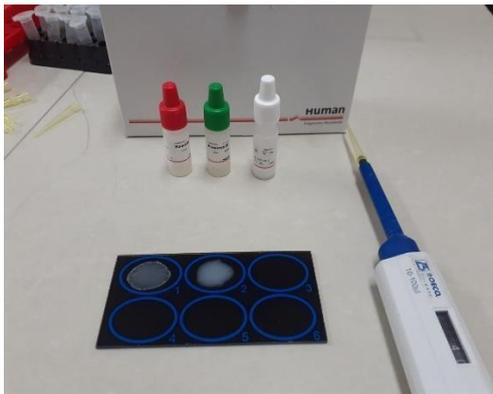
Descripción: Incubar 30 minutos a una temperatura superior a 25°C.



Descripción: Agregación de solución de parada (ácido sulfúrico)



Descripción: Valores de absorbancias de controles y muestras



Descripción: Control positivo y negativo de FR en látex



Descripción: Resultados de muestras en comparación con los controles

Anexo 13: Certificación del Centro de Diagnóstico Médico



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

En mi calidad como técnico docente y responsable de Laboratorio de Centro de Diagnóstico Médico permito certificar que la estudiante egresada de la carrera de Laboratorio Clínico, Liliana Guisella Contento Zhanay con CI. 1105595712 con tema de tesis **"ANTIPEPTIDO CITRULINADO EN RELACIÓN AL FACTOR REUMATOIDE PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE ARTRITIS REUMATOIDE EN FAMILIARES DE PACIENTES CONFIRMADOS CON ARTRITIS"** procesó inmunoglobulinas de sus 80 muestras en el periodo comprendido del 28 de marzo hasta 12 de abril del presente año.

Faculto a la interesada hacer uso de la presente certificación como a bien tuviere. Lo certifico en honor a la verdad.

Loja, 16 de agosto de 2022

DIANA
CAROLINA
RAMON
MONTANO

Lic. Diana Ramón M.

TÉCNICO DOCENTE Y RESPONSABLE DE LABORATORIO DE CENTRO DE DIAGNÓSTICO MÉDICO

Anexo 14: Oficio de pertinencia



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Facultad
de la Salud
Humana

Of. Nro. 2022-00169-CLC-FSH-UNL
Loja, 14 de febrero de 2022

Señorita
Liliana Guisella Contento Zhanay,
**ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA FACULTAD DE
LA SALUD HUMANA-UNL.**
Ciudad. –

De mi consideración:

Por medio del presente, me permito correr traslado el Oficio emitido por la Lic. Iliana Alicia Delgado, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, con respeto a la estructura, coherencia y pertinencia del tema de investigación: **“ANTI-PÉPTIDO CITRULINADO EN RELACION AL FACTOR REUMATOIDE PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE ARTRITIS REUMATOIDE EN FAMILIARES DE PACIENTES CONFIRMADOS CON ARTRITIS”**, de su autoría, con la finalidad de que se siga el proceso, quedando aprobado el mismo por parte de esta dependencia; y, se continúe con el proceso correspondiente de conformidad a los Art. 225, 226, 227, 228, 229 y 230 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja.

Particular que me permito comunicar para fines legales pertinentes.

Atentamente,



Escanea el código QR para acceder al documento.
SANDRA
ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta,
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE
LABORATORIO CLÍNICO-FSH. UNL.**

c.c. Archivo
María del C. Salazar L.

Activa
Ve a Conf

072-571379 Ext. 102
Calle Manuel Monteros,
tras el Hospital Isidro Ayora - Loja - Ecuador

Anexo 15: Oficio de corrección de redacción



unl

Universidad
Nacional
de Loja

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Facultad
de la Salud
Humana

Of. Nro. 2022-0642-CLC-FSH-UNL
Loja, 13 de septiembre de 2022.

Señorita

Liliana Guisela Contento Zhanay

ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA.

Ciudad. –

De mi consideración:

En contestación al pedido de corrección de redacción y cambio de objetivos, tanto general como específicos, se indica para los fines pertinentes que la petición es acogida y por tanto se autoriza los cambios indicados quedando de la siguiente manera:

- Tema: "Diagnóstico predictivo de artritis reumatoide en familiares de pacientes diagnosticados mediante las pruebas de antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide".

- **OBJETIVO GENERAL**

Identificar los familiares de pacientes diagnosticados que puedan llegar a poseer la enfermedad de la artritis reumatoide por medio de la asociación de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico y factor reumatoide, en el periodo de marzo-abril del 2022.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Determinar los anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (ANTI-CCP) en las muestras sanguíneas de los familiares de pacientes diagnosticados.

Demostrar la presencia del factor reumatoide (FR) en las muestras sanguíneas de los familiares de pacientes diagnosticados.

Relacionar los resultados del ANTI-CCP con el FR, y su influencia en el diagnóstico precoz de artritis reumatoide en la población de estudio.

Particular que comunico para los fines correspondientes.

Atentamente,



SANDRA
ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta,
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE
LABORATORIO CLÍNICO-FSH. UNL.**

Referencia: Correo electrónico

Anexo: **Lic. Wilma Alicia Delgado** y Archivo Secretaría de la Carrera

Elaborado por: María del C. Salazar L.

Activar
Ve a Carr

072 - 57 1379 Ext. 102
Calle Manuel Monteros,
tras el Hospital Isidro Ayora - Loja - Ecuador

Anexo 16: Certificado de traducción



**FINE-TUNED ENGLISH
LANGUAGE INSTITUTE**

Líderes en la Enseñanza del Inglés

Lic. Carlos Velastegui Aguilar
DOCENTE DE FINE-TUNED ENGLISH CÍA. LTDA.

CERTIFICA:

Que el documento aquí compuesto es fiel traducción del idioma español al idioma inglés, del Resumen de Tesis titulada: "DIAGNÓSTICO PREDICTIVO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN FAMILIARES DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS MEDIANTE LAS PRUEBAS DE ANTIPÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO Y FACTOR REUMATOIDE", autoría de la Señorita Liliana Guisella Contento Zhanay, con CI. 1105595712, egresada en la Carrera de Laboratorio Clínico, de la Universidad Nacional de Loja.

Lo certifica en honor a la verdad y autoriza a la interesada, hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Loja, 12 de octubre de 2022.

Lic. Carlos Velastegui Aguilar
DOCENTE DE FINE-TUNED ENGLISH CÍA. LTDA.



Líderes en la Enseñanza del Inglés

Matriz - Loja: Macará 205-51 entre Rocafuerte y Miguel Riofrío - Teléfono: 072578899
Zamora: García Moreno y Pasaje 12 de Febrero - Teléfono: 072608169
Yantzaza: Jorge Mosquera y Luis Bastidas - Edificio Sindicato de Choferes - Teléfono: 072301329

www.fte.edu.ec