



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA CUANTIFICAR  
FACTOR REUMATOIDE  
(Modalidad: Investigación)

CAROLINA PATRICIA HURTADO SALAZAR

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL  
PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2008

COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA CUANTIFICAR  
FACTOR REUMATOIDE

APROBADO POR:

---

Prof. Hernando Herrera Mata  
Asesor Académico

---

Profa. Daxi Caraballo  
Jurado

---

Dr. Francisco Marín  
Jurado

## ÍNDICE

|   |     |
|---|-----|
| DEDICATORIA .....   | iv  |
| AGRADECIMIENTO .....  | v   |
| LISTA DE TABLA .....  | vii |
| RESUMEN.....  | ix  |
| INTRODUCCIÓN.....   | 1   |
| METODOLOGÍA.....  | 10  |
| Muestra Poblacional .....   | 10  |
| Obtención De La Muestra .....   | 12  |
| Procesamiento De La Muestra .....   | 13  |
| Técnicas Y Procedimientos .....   | 13  |
| Prueba De Aglutinación Por Látex Para El Diagnóstico De AR ...                          | 13  |
| Prueba Cualitativa.....   | 14  |
| Prueba Cuantitativa En Placa .....  | 14  |
| Método Por Nefelometría Con El Analizador Turbox Plus Para El<br>Diagnóstico De AR..... | 15  |
| Análisis Estadístico.....   | 18  |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....   | 21  |
| CONCLUSIONES.....   | 36  |
| RECOMENDACIONES.....  | 37  |
| BIBLIOGRAFÍA .....  | 38  |
| ANEXOS .....  | 41  |
| Rigidez matinal .....   | 41  |
| Artritis simétrica.....   | 41  |

## **DEDICATORIA**

A Dios Todopoderoso y a San Miguel Arcángel, por haber estado conmigo cuando más necesité de una luz que me guiara y enseñara el camino para culminar esta meta tan anhelada.

A mis queridos padres, Martha y Carlos por darme la vida y enseñarme e inculcarme lo que es espíritu de superación, constancia y valoración al esfuerzo para alcanzar mis metas propuestas.

A María Haideé Carvelli Domínguez y familia, por su amistad, comprensión y apoyo incondicional durante los momentos más difíciles en mi vida, cuando pensé que no podía continuar.

A mis hermanos: Héctor, Amelia, Haideé, Martha y Carlos, por su cariño y estímulo.

A mis sobrinos: Camila, Carlos, Kharla, Verónica, Winy, Steffan y Douglas, por todas las alegrías y travesura vividas que hacen feliz mi vida.

A mis tíos y primos, por su invalorable cariño.

A mis amigos y compañeros de estudio: Simone, Luis, Licett, Helmer, Reymundo, Jesús, Disney, Román, Mayra, Carmen, Loreny, Ricardo, Genaro y Alba por su cariño, compañía y estímulo cuando lo necesité.

## **AGRADECIMIENTO**

Al Prof. Hernando Herrera, por su valiosa asesoría e invaluable apoyo durante la realización de este trabajo.

Al Dr. Francisco Marín Patiño, por sus oportunas recomendaciones y poner a mi disposición los pacientes objeto del presente estudio.

Al Dr. Eduardo Puertas Abreu, por su valiosa orientación y colaboración en la culminación del presente trabajo.

Al Dr. Helmer Méndez y Reymundo Torres, gracias por todo su apoyo, sugerencias y preocupación incondicional.

Al personal del Departamento de Historias Médicas del Servicio Autónomo Hospital “Antonio Patricio de Alcalá”, por su gran colaboración en la recopilación de datos.

A la Lcda. Maribel Rosales y Ana Mata, por brindarme orientación y facilidades para desarrollar en sus laboratorios la parte experimental de esta investigación.

A la Lcda. Alba Meza, por su valiosísima ayuda y sus palabras de estímulo.

Al Br. Luís Díaz por su valioso apoyo incondicional y colaboración en la transcripción de este trabajo.

A todas aquellas personas que de una u otra forma, colaboraron o participaron en la realización de este trabajo, hago extensivo mi más sincero agradecimiento.

## LISTA DE TABLA

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1. Distribución de frecuencias del FR por los métodos de látex y nefelometría en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006.....      | 21 |
| Tabla 2. Índices de correlación (r) entre los niveles del FR en el grupo con AR de reciente comienzo, tomando (A) todos los pacientes y (B) sólo los positivos. ....   | 23 |
| Tabla 3. Asociación entre los resultados del FR por los métodos de nefelometría y látex en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006. .... | 24 |
| Tabla 4. Asociación entre el diagnóstico por el método de Látex y el sexo en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006.....                | 25 |
| Tabla 5. Asociación entre el diagnóstico por el método de nefelometría y el sexo en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006.....         | 26 |
| Tabla 6. Asociación entre el diagnóstico por el método de látex y la edad en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006.....                | 27 |

Tabla 7. Asociación entre el diagnóstico por el método de nefelometría y la edad en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006. 29

Tabla 8. Cuantificación del FR positivo en pacientes con AR de reciente comienzo por el método de Látex, según la edad. .... 30

Tabla 9. Cuantificación del FR positivo en pacientes con AR de reciente comienzo por el método de nefelometría según la edad. .... 31

Tabla 10. Distribución conjunta de los resultados del FR en individuos clínicamente sanos según el método aplicado. .... 32

Tabla 11. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del método de Látex y nefelometría para la cuantificación del FR en pacientes con AR e individuos clínicamente sanos. .... 33

## RESUMEN

Se determinó y cuantificó el Factor Reumatoide (FR) mediante las técnicas de aglutinación de partículas de látex e inmunoprecipitación en fase líquida, con detección nefelométrica de punto final, a través del analizador Turbox Plus. Se estudiaron 76 muestras de suero en individuos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 19 y 69 años, de los cuales, 38 fueron controles y 38 pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo (menos de dos años de evolución), procedentes de la Unidad de Reumatología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. A los datos obtenidos se les aplicó un análisis de correlación y Chi cuadrado, para evaluar y comparar ambas técnicas en relación a su detección, cuantificación, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. El análisis de correlación mostró una relación positiva altamente significativa ( $p < 0,001$ ), indicando que por ambos métodos se obtuvieron resultados similares. Al comparar los valores obtenidos por ambas técnicas aplicando la prueba de Chi cuadrado se observó que hay una asociación altamente significativa entre ambos métodos y los resultados obtenidos en la población estudiada. Según el estudio de Chi cuadrado, al comparar el diagnóstico y las variables sexo y edad por ambos métodos no se observaron asociaciones significativas, pero se evidenció un mayor número de pacientes con FR positivo en el rango de edades de 40-49 años en el sexo femenino, que se atribuye posiblemente al papel que juegan las hormonas sexuales en las mujeres, la nuliparidad, inicio de la menopausia, el uso de anticonceptivos orales, la fertilización y el embarazo. La cuantificación del FR realizada por la técnica de nefelometría, presentó una moderada sensibilidad (78,95%) y alta especificidad (97,37%), comparable con las encontradas en la técnica de látex (63,16% y 94,74%), respectivamente. Con relación al valor predictivo, el método nefelométrico registró valores superiores al látex, mostrando un valor predictivo positivo de 96,77% y negativo de 82,61%. Sobre la base de los resultados obtenidos, se concluye que el método de nefelometría representa una alternativa superior al método de látex, como prueba diagnóstica de la artritis reumatoide de reciente comienzo.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica, de etiología desconocida, que produce una inflamación persistente en las articulaciones, con tendencia a la cronicidad, evolución hacia la deformidad y destrucción articular. Se trata de una afección frecuente que afecta aproximadamente entre 0,5 y 1% de la población mundial y predomina en mujeres, quienes la padecen en un porcentaje de dos a tres veces mayor que los hombres. Su prevalencia aumenta con la edad y en la mayoría de los casos, la enfermedad se inicia entre los 40 y los 60 años. Una característica de la AR es la presencia en sangre y líquido sinovial, de un grupo de proteínas reactantes en fase aguda, conocido como Factor Reumatoide (FR) (Waller y cols., 1949; Kunkel y cols., 1961; Montaña y cols., 2001).

La enfermedad, una vez establecida se caracteriza por inflamación, rigidez matutina, calor local, raramente enrojecimiento y dolor de las articulaciones sinoviales que aumenta con el movimiento. Esta afección puede afectar cualquier articulación, pero las que resultan lesionadas con más frecuencia son las de los dedos, manos, muñecas, codos, rodillas, pies y cuello. Raramente hay lesiones de la columna vertebral baja, por lo que el padecimiento poco ocasiona dolor lumbar.

La rigidez matutina suele ser uno de los primeros síntomas cardinales de la AR, y es una característica casi invariable de la artritis inflamatoria y sirve para distinguir esta afección de los diferentes trastornos articulares de carácter no inflamatorio. La

intensidad y duración de la rigidez se relacionan directamente con el grado de inflamación de la articulación y para tener valor diagnóstico, la rigidez matutina debe estar presente como mínimo durante una hora (Lipsky, 1996; Durán y cols., 2001).

En 1949, Waaler y cols., observaron que en el suero de los pacientes con AR se producía una reacción de aglutinación de los glóbulos rojos de carnero sensibilizados con IgG de conejo. Esta actividad sérica, causada por el autoanticuerpo FR, el cual generalmente es de tipo IgM, se une al fragmento Fc de la IgG. Singer y Plotz, en 1956, introdujeron la técnica de aglutinación usando partículas de látex recubiertas con IgG humana para la investigación del FR, mejorando significativamente las pruebas estándares que dependen de la aglutinación de eritrocitos, aplicando partículas de látex con un tamaño uniforme de polivinil tolueno y poliestireno.

El FR se cuantifica por técnicas nefelométricas que miden el porcentaje de turbidez de la muestra a estudiar; estos resultados son reportados en unidades internacionales (UI). No obstante, los diferentes métodos utilizados proveen resultados comparables entre sí (Schmerling y Delbanco, 1991).

El FR es un grupo de anticuerpos dirigidos contra epitopes situados en la fracción constante de la inmunoglobulina G (IgG). Estos anticuerpos pueden ser de clase IgG, IgM, IgA o IgE, aunque el más conocido es el de la clase IgM y se detecta con mayor frecuencia por las técnicas habituales. La presencia de FR en artritis reumatoide (AR) proporciona información diagnóstica y pronóstica, pudiendo ser

apreciada como una forma de medir el proceso inflamatorio (Linker y Williams, 1986; Hernández, 1998).

La determinación de este test constituye uno de los criterios del “American College of Rheumatology” para el diagnóstico de la AR, pero no es patognomónico de esta enfermedad, sólo el 70% de las personas con FR positivo presentan AR, y entre el 20-30% de los pacientes que tienen esta afección, son seronegativos. La prueba del FR es frecuentemente positiva en procesos activos de mayor duración que en enfermedades que son menos activas o permanecen en estadios tempranos. Este factor, ocasionalmente, se encuentra en sueros de pacientes con poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y una variedad de enfermedades inflamatorias crónicas como son: tuberculosis, lepra, sífilis, malaria, hepatitis, leishmaniasis, sarcoidosis y endocarditis bacteriana (Carson y cols, 1991; Anderson y Cockayne, 1995).

Algunos pacientes pueden ser seronegativos al principio del desarrollo de la AR, pero luego se vuelven FR positivos, durante el curso de la enfermedad. Esta conversión casi siempre tiene lugar dentro de los dos primeros años desde el comienzo de esta anomalía, en donde se producen daños articulares severo e irreversibles por lo que se requiere un diagnóstico temprano de esta enfermedad, que permita un tratamiento precoz para evitar un mayor deterioro de la calidad de vida e incapacidad del paciente con AR (Shmerling y Delbanco, 1991).

Aunque no existen pruebas específicas que permitan confirmar el

diagnóstico de AR, el dato más confiable es la presencia del autoanticuerpo denominado FR; sin embargo, su ausencia no excluye el diagnóstico. Por otra parte, este elemento se detecta también en pacientes con otras enfermedades y entre un 5-10% de las personas sanas tienen un factor positivo, cifra que aumenta hasta un 20% en personas mayores de 65 años, en las que al parecer, no tiene trascendencia clínica. La capacidad para producir FR parece ser así una propiedad normal del sistema inmune, ya que puede ser detectado tanto en enfermos como en poblaciones normales, lo cual representa, presumiblemente, una respuesta a la estimulación antigénica sostenida, tal como sucede especialmente en algunas infecciones crónicas (Arnett y cols.,1998; Hernández, 1998).

La presencia del FR no establece el diagnóstico de AR, aunque puede tener importancia pronóstica debido a que los pacientes con títulos muy elevados del mismo, suelen presentar un patrón de afecciones más graves y progresivas durante la enfermedad, observándose con mayor frecuencia complicaciones extraarticulares. Esta prueba puede utilizarse para confirmar un diagnóstico en pacientes con una presentación clínica sugestiva de AR (Williams, 1985; Durán y cols., 2001).

A pesar del potencial destructor de la AR, la evolución puede ser muy variable. Aproximadamente, un tercio de los pacientes experimentan síntomas de moderada intensidad que se resuelven durante el curso de varias semanas o meses, período en el cual vuelven a sufrir una recaída de mayor intensidad que la anterior. Otro grupo de pacientes sufre una repentina aparición de los síntomas, a la que sigue

una fase prolongada de remisión de la enfermedad, siendo éste el patrón menos frecuente. El tercer patrón de AR, el más frecuente, consiste en una progresión ininterrumpida de la enfermedad, que finalmente conduce a una deformidad incapacitante de las articulaciones. La velocidad de progresión de la AR en este grupo de pacientes es variable (Lipsky, 1996; Durán y cols., 2001).

El hecho de que algunos pacientes con AR resulten seronegativos para FR, ha sido considerado como una evidencia en contra de este factor en la patogenia de la enfermedad. La mayoría de los pacientes seronegativos poseen factores de tipo IgG, que no son habitualmente determinados o son portadores de FR ocultos; por ejemplo, factores de tipo IgM que se encuentran unidos a IgG y que por lo tanto no pueden ser detectados. Sin embargo, existe un número de pacientes verdaderamente negativos para este elemento que presentan una forma leve de la afección (Klippel, 1994).

Desde el descubrimiento del FR, han surgido varias técnicas para identificar y cuantificar estos factores. Las pruebas más comúnmente usadas en la clínica para poner de manifiesto estos elementos son las pruebas de aglutinación de partículas de látex, sensibilizadas con IgG humana, en presencia de factores de tipo IgM, las cuales utilizan partículas de bentonita que han sido recubiertas con IgG humana, que al ponerse en contacto con suero del paciente que contenga FR Isotipo IgM, producen una aglutinación visible. El título es la inversa de la última dilución que causa aglutinación; en este caso, los valores de referencia pueden llegar hasta diluciones 1/80. En la AR se detectan títulos altos de anticuerpos  $>1/160$  o  $>50$  UI. Recientemente, la

aplicación de pruebas como radioinmunoanálisis, ELISA (Ensayo inmunoabsorbente ligados a enzimas) y técnicas nefelométrica, han mejorado la cuantificación, confiabilidad, sensibilidad y especificidad en la determinación de este factor. Asimismo, mediante la técnica de nefelometría se puede detectar FR de tipo IgM o IgA, que no aparecen en la prueba de látex, constituyéndose en el denominado factor reumatoide “oculto” (Hernández, 1998; Wolfe y Cathey, 1995).

La determinación del FR es una de las pruebas más frecuentemente utilizadas en la evaluación de pacientes con artralgias o sospecha de enfermedad reumática inflamatoria, aunque su utilidad es limitada. La prueba es positiva aproximadamente en 75-90% de los pacientes con AR (Sensibilidad = 0,75-0,90); pero estos cálculos derivan de poblaciones altamente seleccionadas con prácticas reumatológicas o estudios para establecer criterios de detección de la enfermedad. Los cálculos, por lo tanto, están sujetos al sesgo de referencia. La técnica utilizada y el título del FR obtenido pueden alterar la sensibilidad; sin embargo, el uso de un ensayo más sensible o un umbral de corte más bajo para un resultado positivo, hará que la prueba tenga un valor más exacto (Klippel, 1994).

En los últimos años, se ha demostrado que la determinación de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (ELISA), son los más específicos para AR y detectables tempranamente en el curso de la enfermedad, pero son poco utilizados rutinariamente por su costo elevado y por la necesidad de equipos especializados. Es por ello que las pruebas semicuantitativas de inmunoprecipitación de fase líquida y aglutinación siguen siendo las empleadas de manera rutinaria en los

laboratorios de diagnósticos clínicos. Si bien se considera que en pacientes con clínica compatible con AR, la detección de niveles elevados de FR apoya el diagnóstico. La determinación del FR isotipo IgM es la prueba más utilizada en la actualidad, presentando una moderada especificidad y sensibilidad; por estas razones, la importancia del FR, como prueba diagnóstica es grande en pacientes en los que existe una presentación sugestiva de la enfermedad progresiva, severa y con manifestaciones diferentes a las articulares (Sánchez y cols., 1996).

Estudiar el comportamiento de una técnica comprende una evaluación de su funcionamiento analítico, incluyendo protocolos experimentales que estimen precisión, sensibilidad, exactitud y especificidad. La información se complementa con estudios de comparación con técnicas de comportamiento previamente definido. Los resultados obtenidos pueden ser evaluados estadísticamente a través de análisis de regresión lineal, análisis de correlación múltiple, análisis de Chi cuadrado, regresión de Deming, etc. De igual manera, el grado de exactitud diagnóstica puede conocerse estimando sensibilidad, especificidad, valor predictivo (positivo y/o negativo) y eficiencia diagnóstica, entre otros tantos parámetros de complejidad estadística y utilidad variable (Bailar y Mosteller, 1986).

La sensibilidad diagnóstica de una prueba es la probabilidad de obtener un valor positivo de ella en un enfermo. Mide, por tanto, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad cuando está presente. Por su parte la especificidad diagnóstica de una prueba es la probabilidad de obtener un valor negativo de ella en una persona sana.

Mide la capacidad de la prueba para descartar la enfermedad cuando no está presente. La sensibilidad y especificidad diagnósticas de una prueba se obtienen realizándola en dos grupos de personas: sanos y enfermos. Estos dos grupos se establecen utilizando un procedimiento diagnóstico de referencia precisa e independiente. Cuando se comparan los resultados de la prueba y el diagnóstico, existen cuatro posibilidades que se resumen en una tabla de contingencia de 2x2. Los verdaderos positivos (VP) son los enfermos clasificados correctamente por la prueba; los falsos positivos (FP), los sanos mal clasificados por ella; los falsos negativos (FN), los elementos clasificados erróneamente por la prueba; y los verdaderos negativos (VN); los sanos clasificados correctamente por ella. El valor predictivo de una prueba, llamado también probabilidad a “posteriori”, es un indicador de su seguridad en la detección de las personas sanas o enfermas. Cada prueba tiene un valor predictivo positivo y otro negativo. A partir de la tabla de contingencia, el valor predictivo positivo (VPP) se define como la probabilidad de que una persona padezca la enfermedad habiendo dado positivo en la prueba, mientras que el valor predictivo negativo se define como la probabilidad de que una persona éste sana, habiendo dado negativo (González, 2004).

Todo método de laboratorio debe evaluarse con el fin de determinar su capacidad para diagnosticar las afecciones en forma correcta. En este proceso de evaluación, se igualan los resultados de una prueba con la presencia o ausencia de enfermedad en el paciente, y se emite un juicio con respecto a la capacidad de la prueba para reflejar el verdadero estado del paciente. El valor diagnóstico de una prueba también constituye información importante que el laboratorio

puede compartir con el médico, quien interpretará los datos de la prueba realizada. Lo ideal sería que todos los resultados positivos fueran verdaderos y que todos los negativos, negativos verdaderos; sin embargo, no siempre ocurre así y, en general, existe un cierto equilibrio entre positivos y negativos verdaderos y positivos y negativos falsos que deben tenerse en cuenta en todas las nuevas pruebas aplicadas (Anderson y Cockayne, 1995).

En la evaluación de cualquier método de laboratorio, es de suma importancia el conocimiento de la confiabilidad del mismo, para garantizar la calidad en los análisis y dar mayor credibilidad en los resultados (Grannis y Staland, 1984). Por tal motivo, resultó de gran interés realizar el presente trabajo de investigación, el cual establece la comparación entre dos métodos para cuantificar el FR en pacientes con AR de reciente comienzo y en individuos clínicamente sanos, a fin de evaluar ambas técnicas en relación a su detección, cuantificación, sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo.

## **METODOLOGÍA**

### **Muestra Poblacional**

Para la ejecución de este estudio clínico y descriptivo, se procesaron en total 76 muestras de suero, tomadas selectivamente por azar simple, de las cuales 38 eran provenientes de pacientes con AR activa, de reciente comienzo (menos de dos años de evolución) y 38 de sujetos clínicamente sanos, de ambos sexos, sin antecedentes de procesos infecciosos virales o bacterianos, enfermedades inflamatorias crónicas, ni del tejido conectivo.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con AR activa de reciente comienzo atendidos en la Unidad de Reumatología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (SAHUAPA) de Cumaná, en el periodo comprendido entre 2004-2006. Todos los pacientes con artritis reumatoide fueron seleccionados con la ayuda del personal médico, cumpliendo con los criterios de clasificación para el diagnóstico de la AR, propuesto por el Colegio Americano de Reumatología (1987). En el diagnóstico de la AR, los pacientes deben cumplir con los cuatro primeros criterios de clasificación de la Asociación Americana de Reumatología (ACR) por lo menos durante seis semanas para establecer el diagnóstico de AR, que son: rigidez matinal superior a una hora, artritis de tres o más articulaciones, artritis de las manos al menos un área inflamada, artritis simétrica de las articulaciones (Anexo 2).

Los criterios para el diagnóstico fueron aplicados por el personal médico especializado. Asimismo, el personal médico excluyó del estudio a los pacientes que presentaban: más de 2 años con la AR, los que habían recibido tratamiento modificador o inductor de remisión un mes previo a la toma de muestras y a los pacientes con AR activa de reciente comienzo que tenían otra enfermedad autoinmune, que pudieran modificar la cuantificación del FR como: poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y una variedad de enfermedades inflamatorias crónicas como son: tuberculosis, lepra, sífilis, malaria, hepatitis, leishmaniasis, sarcoidosis, endocarditis bacteriana, etc.

Se elaboró una ficha especial donde se consignaron los datos de cada paciente a estudiar con las siguientes informaciones: Identificación del paciente, historia personal, hallazgos clínicos, hallazgos de laboratorio e historia familiar del paciente en estudio (Anexo 2).

Las muestras de los pacientes con AR activa de reciente comienzo se obtuvieron de las consultas externas de la Unidad de Reumatología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (SAHUAPA) de la ciudad de Cumaná, mientras que las muestras de individuos clínicamente sanos fueron obtenidas de estudiantes del Departamento de Bioanálisis y personal de la UDO, Núcleo de Sucre (obreros, secretarías y profesores), homogenizados y estratificadas según su edad y sexo.

A los individuos clínicamente sanos se les realizó una encuesta

para descartar posibles antecedentes de enfermedades o procesos inflamatorios e infeccioso reciente que pudieran alterar los resultados de la detección y cuantificación por ambos métodos (Anexo 3). Asimismo, se excluyeron aquellos individuos que, siendo clínicamente sanos, presentaban procesos virales, bacterianos e inflamatorios recientes.

### **Obtención De La Muestra**

A cada uno de los individuos estudiados se les extrajo, con jeringas estériles, 5 ml de sangre completa, por punción venosa en la flexura anterior del antebrazo, previa asepsia de la zona con alcohol isopropílico al 70%. Las muestras de sangre venosa fueron colocadas en tubos de ensayo secos y estériles para química sanguínea, de 13 x 100 mm, se identificaron con el nombre, apellido y número de registro del paciente. Luego de la recolección las muestras se mantuvieron de 15 a 20 minutos en reposo, tiempo suficiente para la extracción del coágulo. Posteriormente se procedió a la centrifugación, a 3 000 rpm durante 10 minutos, en una centrífuga (Clay- Adams, modelo: Dinac), para la obtención del suero sanguíneo, el cual fue separado del paquete celular y depositado en tubos de ensayo secos con una pipeta automática de puntas descartables. Las muestras fueron conservadas en congelación a -20°C hasta su procesamiento.

En todos los casos, se tomaron las precauciones correspondientes para no realizar determinaciones en sueros lipémicos o hemolizados que pudieran alterar los resultados. Los pacientes seleccionados para el estudio estuvieron en ayunas antes de la extracción de las muestras y

se les realizó una encuesta para recopilar datos necesario para su estudio (Anexo 2).

### **Procesamiento De La Muestra**

El procesamiento de las muestras se efectuó en el Laboratorio Clínico “Rental Sucre”. La medición de los niveles séricos del FR se realizó cualitativa y cuantitativamente, mediante la técnica de aglutinación con partículas de látex en placa (Teco Diagnostics), mientras que por nefelometría, se utilizó el autoanalizador Turbox Plus (inmunoprecipitación en fase líquida) que es el método de referencia para la detección y cuantificación del FR en este estudio.

En primer lugar, a las muestras se les realizó una prueba cualitativa por la técnica de látex, con sus respectivos controles (positivo y negativo), para determinar su positividad, e inmediatamente las muestras que resultaron positivas fueron cuantificadas, empleando diluciones de suero a partir 1:2, 1:4, 1:8, etc. Posteriormente, se efectuó un segundo análisis, donde se aplicó la técnica por nefelometría con el nefelómetro Turbox Plus (Orion Diagnostica).

### **Técnicas Y Procedimientos**

#### **Prueba De Aglutinación Por Látex Para El Diagnóstico De AR**

Se basa en una reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), en la que se determina la capacidad del FR (IgM) presente en el suero del paciente, para aglutinar o reaccionar inmunológicamente en partículas de látex

recubiertas por IgG humana purificada (antígeno). La unión del complejo Ag-Ac formado produce una aglutinación o agregación visible macroscópicamente (Bauer, 1986; Kaplan y Pesce, 1991).

### Prueba Cualitativa

Los reactivos y las muestras se llevaron a temperatura ambiente, luego se procedió a realizar la prueba en placas, colocando en el primer círculo 50  $\mu$ l del control positivo, 50  $\mu$ l del control negativo en el segundo y 50  $\mu$ l de cada suero a examinar en los siguientes círculos. Posteriormente, se resuspendió suavemente el reactivo (FR látex) y se añadió una gota en cada círculo, e inmediatamente se activó el cronómetro realizando movimiento de balanceo por 2 minutos.

### Interpretación de los resultados

Resultados positivos: La presencia de aglutinación macroscópica indica una concentración de FR en el suero superior a 20 UI/ml.

Resultados negativos: Una reacción negativa es indicada por una suspensión lechosa uniforme.

### Prueba Cuantitativa En Placa

Se efectuó una dilución 1:20 del tampón de glicina con agua destilada, diluyendo 25  $\mu$ l de buffer concentrado con 475  $\mu$ l de agua destilada. A partir del buffer diluido se prepararon diluciones decrecientes del suero a examinar: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, etc. Posteriormente, se agregaron 50  $\mu$ l de cada dilución del suero en las

áreas marcadas de la placa con 50 µl del reactivo. Se mezclaron con un palillo las áreas de los círculos y se rotó la lámina con suavidad, haciendo movimientos de balanceo por 2 minutos y se leyó inmediatamente bajo luz directa.

#### Interpretación de los resultados

El título del suero es el recíproco de la más alta dilución que haya presentado una reacción positiva. Un estimado de la concentración de FR en las muestras es expresado en UI/ml, usando la siguiente ecuación:

$$\text{UI/ml de la muestra} = \text{UI/ml control} \times \text{título de la muestra}$$

$$\text{UI/ml control} = 20 \text{ UI/ml}$$

#### Método Por Nefelometría Con El Analizador Turbox Plus Para El Diagnóstico De AR

Principio: El ensayo de factores reumatoides con el nefelómetro Turbox Plus Orión Diagnóstica, es un ensayo de inmunoprecipitación de fase líquida con detección nefelométrica de punto final.

El principio de las determinaciones nefelométrica consiste en medir la luz dispersa por las pequeñas partículas coloidales presentes en una solución turbia, en ángulo recto respecto al haz incidente sobre la cubeta. Estos agregados o partículas coloidales se asocian lentamente para formar una matriz mayor, que da origen, por último, a la formación de un precipitado (Linker y Williams, 1986; Kaplan y

Pesce, 1991).

Las micropartículas cubiertas con IgG humana reaccionan con el factor reumatoide presente en el suero, resultando una reacción de aglutinación, que causa un aumento en la turbidez. La dispersión de la luz causada por los complejos antígeno-anticuerpo se mide nefelométricamente por el analizador Turbox Plus, luego de la incubación. El grado de dispersión se relaciona con el número y tamaño de partículas en el haz luminoso. Cuanto más corta es la longitud de la onda de luz incidente, mayor es el grado de dispersión. La dispersión resultante es directamente proporcional a la concentración del FR en la muestra (Linker y Williams, 1986; Tietz, 1995).

### Procedimientos

Se realizó la preparación del reactivo FR reconstituyendo el contenido del vial con 2 ml de agua destilada. Se mezcló homogéneamente y luego se dejó reposar por 15 minutos antes de su uso (solución estable por un mes en un rango de temperatura de 2-8°C). Luego, se prepararon diluciones 1:10 de las muestras y del calibrador, con una solución de NaCl al 0,9%.

Posteriormente, se efectuó la dilución del reactivo FR (antisuero) en una proporción 1:41 con el buffer FR. Una vez listas las diluciones, se procedió a pasar una de las tarjetas magnéticas por la ranura del aparato turbox plus para lograr la pre-calibración del aparato y obtener la curva de calibración.

Luego se rotularon 2 cubetas para el calibrador, en la que se preparó un blanco calibrador y la muestra calibrador. Para cada muestra desconocida también se rotularon 2 cubetas en la que se preparó un blanco muestra y la muestra en estudio. La cubeta del blanco calibrador se le agregó 500  $\mu\text{l}$  del blanco buffer y 50  $\mu\text{l}$  del calibrador diluido, mientras que a la cubeta de la muestra calibrador se le añadieron 500  $\mu\text{l}$  del antisuero-buffer y 50  $\mu\text{l}$  del calibrador diluido. A la cubeta del blanco muestra se le adicionaron 500  $\mu\text{l}$  del blanco buffer, seguido por 50  $\mu\text{l}$  de la muestra diluida. Para la muestra desconocida se le adicionaron 500  $\mu\text{l}$  del antisuero-buffer y 50  $\mu\text{l}$  de la muestra diluida a estudiar. Se mezclaron homogéneamente las cubetas y posteriormente se incubaron durante 30 minutos, a temperatura ambiente.

Transcurrido el tiempo se mezcló nuevamente cada cubeta para la lectura. La calibración del autoanalizador se realizó con la lectura del blanco calibrador, llevando el aparato a cero y luego se leyó la muestra calibrador para obtener la curva y la concentración de la muestra, automáticamente el equipo arrojó un rango de absorbancia entre 390 y 630 que debe tener el calibrador para obtener la calibración del aparato. Si la curva de calibración entra dentro del rango de absorbancia, se procede a procesar las muestras (Linker y Williams, 1986; Tietz, 1995).

## Medición

Para la medición de las muestras se procedió a mezclar cada cubeta suavemente, antes de la lectura, y en cada determinación se

midió el blanco muestra y las muestras a estudiar, de acuerdo a las instrucciones del autoanalizador turbox plus.

La lectura de las cubetas se realizó en el siguiente orden: primero el blanco muestra y después cada una de las muestras. Los resultados de las muestras se expresan en unidades (UI/ml).

Las muestras que arrojaron resultados mayores de 200 UI/ml, se diluyeron 1:50 con 0,9% de NaCl y se repitió el análisis. La lectura de la muestra se multiplicó por cinco.

#### Interpretación de resultados

< 25 UI/ml= negativo

25-50 UI/ml= levemente elevado

50-100 UI/ml= elevado

>100 UI/ml= muy elevado

Limites de detección < 15 UI/ml

#### **Análisis Estadístico**

Los resultados obtenidos en el presente estudio fueron sometidos a análisis de correlación múltiple, para evaluar las posibles relaciones entre los niveles del FR y el método utilizado para cuantificar el factor reumatoide, analizando el tipo y significado estadístico de tales correlaciones (Sokal y Rohlf 1980). También se aplicó análisis de Chi cuadrado para evaluar las posibles asociaciones entre la edad y el sexo, según los resultados obtenidos por ambos métodos en pacientes con AR

activa de reciente comienzo (Sokal y Rohlf 1980; Montgomery, 1991; Daniel, 1996).

Para evaluar los dos métodos de laboratorio se determinaron la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo mediante las siguientes fórmulas (Barnett, 1983; Anderson y Cockayne, 1995).

$$\text{Sensibilidad (S)} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FN}} \times 100 \%$$

$$\text{Especificidad (E)} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}} \times 100 \%$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo (VPP)} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FP}} \times 100 \%$$

$$\text{Valor Predictivo Negativo (VPN)} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FN}} \times 100 \%$$

VP = Verdaderos Positivos

FP = Falsos Positivos

FN = Falsos Negativos

VN = Verdadero Negativos

Tabla de Contingencia 2x2

| Resultado de prueba | Estado de salud            |                        |
|---------------------|----------------------------|------------------------|
|                     | Enfermo                    | Sano                   |
| Positivo            | Verdadero Positivo<br>(VP) | Falso Positivo<br>(FP) |
| Negativo            | Falso Negativo<br>(FN)     | Verdadero Negativo(VN) |

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 38 pacientes estudiados con diagnóstico clínico de AR, solamente 24 (63,16%) resultaron positivos para el factor reumatoide y 14 (36,84%) negativos, utilizando la técnica de aglutinación de látex. Por el método de nefelometría se obtuvieron 30 resultados positivos (78,95%) y 8 (21,05%) negativos, lo que demuestra una superioridad del método de nefelometría en detectar mayor porcentaje de casos positivos con AR de reciente comienzo, en comparación con el método de aglutinación por látex (Tabla1).

Tabla 1. Distribución de frecuencias del FR por los métodos de látex y nefelometría en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006.

| PRUEBAS      | FR POSITIVO |       | FR NEGATIVO |       | TOTAL |     |
|--------------|-------------|-------|-------------|-------|-------|-----|
|              | n           | %     | n           | %     | n     | %   |
| FR-Látex     | 24          | 63,16 | 14          | 36,84 | 38    | 100 |
| Nefelometría | 30          | 78,95 | 8           | 21,05 | 38    | 100 |

La superioridad de la técnica de nefelometría se debe a la capacidad para detectar concentraciones bajas del factor reumatoide en la muestra a estudiar, al obtener resultados mediante su lectura en equipos automatizados, que no pueden ser detectados por la técnica manual de aglutinación en látex. Estudios realizados han demostrado que los métodos nefelométrico permiten medir muestras cuya concentración de partículas es baja o extremadamente pequeña en una solución, además detectan los estadios muy precoces de la agregación molecular que no se pueden medir por los métodos de aglutinación con

partículas de látex.

Los resultados obtenidos en esta investigación se asemejan a los de Montilla y cols (2004), que realizaron un estudio comparativo de tres técnicas para determinar la presencia del FR en 42 pacientes con AR activa de reciente comienzo, que cumplían con el criterio del Colegio Americano de Reumatología, sin proceso infeccioso o inflamatorio del tejido conectivo de otras enfermedades, determinándose la presencia de un 60% del FR aplicando el método látex y 72% por la técnica de nefelometría.

Los resultados obtenidos aplicando el método de nefelometría en esta investigación, coinciden con las observaciones de Durán y cols (1998), que señalan un FR (IgM) positivo en pacientes con AR entre un 70-80% y en un 20-30% se mantienen siempre negativos. Aunque una pequeña proporción de éstos podrían ser seropositivos si se analizan los FR IgG o IgA. En diversos estudios realizados se ha demostrado que la mayoría de los pacientes seronegativos poseen FR de tipo IgG, que no son detectados habitualmente o son portadores de “FR ocultos” al no ser determinado por látex y nefelometría pero si por la técnica de ELISA que diferencia los isotipos IgA, IgG e IgM.

En la tabla 2 se aprecia el análisis de correlación múltiple para evaluar las posibles relaciones entre los niveles del FR por el método de látex y nefelometría en pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo (menos de 2 años de evolución). El análisis de correlación se aplicó en dos grupos: todos los pacientes tanto positivos como negativos, asignando el valor cero a los resultados con diagnóstico

negativo (A), y tomando sólo los resultados de pacientes con diagnóstico positivo (B).

Tabla 2. Índices de correlación (r) entre los niveles del FR en el grupo con AR de reciente comienzo, tomando (A) todos los pacientes y (B) sólo los positivos.

| Variables                | n  | r    | Significancia |
|--------------------------|----|------|---------------|
| A – Látex - Nefelometría | 38 | 0,95 | ***           |
| B – Látex - Nefelometría | 24 | 0,95 | ***           |

\*\*\* Altamente significativo ( $p < 0,001$ )

Los resultados obtenidos según el análisis de Chi cuadrado, muestran una correlación positiva altamente significativa para ambos grupos (A y B) con un alto coeficiente de correlación para ambos métodos ( $r=0,95$ ), lo que indica que utilizando indistintamente cualquiera de las dos metodologías se obtienen valores similares, es decir, que cuando un método mostraba una concentración alta el otro método también lo presentaba.

Al comparar los resultados obtenidos por los métodos de látex y nefelometría aplicando el análisis de Chi cuadrado se observó que hay una asociación altamente significativa entre ambos métodos, obteniéndose un Chi cuadrado corregido de 14,10; evidenciando así que los 24 (63,16%) pacientes con resultados positivo para látex, también lo fueron por nefelometría. Sin embargo, es importante señalar que de los 14 (36,84%) pacientes con resultados negativos para látex, 8 (21,05%) pacientes coincidieron con resultados negativos para ambos métodos y 6 resultaron positivos por nefelometría, revelando que el método de látex arrojó resultados falsos negativos (Tabla 3), que

posiblemente se pueden atribuir a la menor sensibilidad del método de látex en comparación con la técnica de nefelometría, que presentó 6 resultados positivos con concentraciones levemente elevadas del FR.

Tabla 3. Asociación entre los resultados del FR por los métodos de nefelometría y látex en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006.

| NEFELOMETRÍA       | LÁTEX     |       |           |       | Total por filas |        |
|--------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------------|--------|
|                    | Negativos | %     | Positivos | %     | n               | %      |
| Positivos          | 6         | 15,79 | 24        | 63,16 | 30              | 78,95  |
| Negativos          | 8         | 21,05 | 0         | 0,00  | 8               | 21,05  |
| Total por columnas | 14        | 36,84 | 24        | 63,16 | 38              | 100,00 |

$\chi^2 = 14,10$  \*\*\* con corrección de Yates

$\chi^2_{(1;0,001)} = 10,827$ ; \*\*\* Altamente significativo

En la tabla 4 se presentan los resultados del análisis de Chi cuadrado, con respecto al sexo, entre pacientes con AR de reciente comienzo diagnosticados por el método de látex. De los 38 pacientes estudiados con AR de reciente comienzo aplicando el método de aglutinación en látex, 31 (81,51%) fueron del sexo femenino y 7 (18,42%) del sexo masculino; de los cuales sólo 18 resultaron con FR positivos para el sexo femenino lo que representa el 47,37%; mientras que el sexo masculino presentó 6 resultados positivo para un 15,79%, indicando un mayor predominio del sexo femenino con FR, en comparación con el masculino. Analizando estos resultados, se puede apreciar que no existe una asociación significativa entre el diagnóstico por látex y el sexo de la población estudiada, lo cual es corroborado al

obtenerse un Chi cuadrado corregido de 0,88, valor que no fue significativo.

Esto confirma los estudios previamente realizados, que indican, una marcada tendencia de la AR en el sexo femenino. Es posible que el mayor riesgo en la mujer se atribuya al efecto modulador en las hormonas sexuales, la nuliparidad, inicio de la menopausia, el uso de anticonceptivos orales, la fertilización y el embarazo. Por consiguiente, los resultados de esta prueba coinciden con los obtenidos por Reyes y cols. (2002).

Tabla 4. Asociación entre el diagnóstico por el método de Látex y el sexo en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006.

| SEXO               | Negativo |       | Positivo |       | Total por filas |       |
|--------------------|----------|-------|----------|-------|-----------------|-------|
|                    | n        | %     | n        | %     | n               | %     |
| Femenino           | 13       | 34,21 | 18       | 47,37 | 31              | 81,58 |
| Masculino          | 1        | 2,63  | 6        | 15,79 | 7               | 18,42 |
| Total por columnas | 14       | 36,84 | 24       | 63,16 | 38              | 100   |

$\chi^2 = 0,88$  NS con corrección de Yates

$\chi^2_{(1;0,05)} = 3,841$ ; NS: no significativo

La tabla 5, representa los resultados del análisis de Chi cuadrado con respecto al sexo entre pacientes con AR de reciente comienzo, diagnosticados por el método de nefelometría. De los 30 (78,95%) resultados positivos para el factor reumatoide por el método de nefelometría, 24 (63,16%) fueron del sexo femenino y 6 (15,79%) al

sexo masculino, demostrando de igual manera que el método de látex evidencia una mayor frecuencia del FR en el sexo femenino con respecto al masculino en pacientes con AR de reciente comienzo. Según el análisis estadístico de Chi cuadrado, se demostró que no se encontró asociación significativa entre el diagnóstico por el método de nefelometría y el sexo de los pacientes en estudio, al obtener un Chi cuadrado corregido cercano a cero, valor que no fue significativo (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación entre el diagnóstico por el método de nefelometría y el sexo en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006.

| SEXO               | Negativo |       | Positivo |       | Total por filas |       |
|--------------------|----------|-------|----------|-------|-----------------|-------|
|                    | n        | %     | n        | %     | n               | %     |
| Femenino           | 7        | 18,42 | 24       | 63,16 | 31              | 81,58 |
| Masculino          | 1        | 2,63  | 6        | 15,79 | 7               | 18,42 |
| Total por columnas | 8        | 21,05 | 30       | 78,95 | 38              | 100   |

$\chi^2 = 0,00$  NS con corrección de Yates

$\chi^2_{(1;0,05)} = 3,841$

NS: no significativo

En la tabla 6 se muestran los resultados obtenidos por el método de látex, según el grupo de edades de pacientes con AR de reciente comienzo, encontrándose una mayor frecuencia en las edades comprendidas entre 40-49 años en la que se ubicaron 9 pacientes con FR positivo, lo que representa un 23,68%, seguidos por el grupo de 50-69 años en el que se obtuvieron 8 pacientes con FR positivo que

corresponde el 21,05% y por último el grupo de 19-29 años donde resultaron 7 pacientes para un 18,42%.

Tabla 6. Asociación entre el diagnóstico por el método de látex y la edad en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006.

| EDAD               | Negativo |       | Positivo |       | Total por filas |        |
|--------------------|----------|-------|----------|-------|-----------------|--------|
|                    | n        | %     | n        | %     | n               | %      |
| 19 – 39            | 4        | 10,53 | 7        | 18,42 | 11              | 28,95  |
| 40 – 49            | 7        | 18,42 | 9        | 23,68 | 16              | 42,11  |
| 50 – 69            | 3        | 7,89  | 8        | 21,05 | 11              | 28,95  |
| Total por columnas | 14       | 36,84 | 24       | 63,16 | 38              | 100,00 |

$\chi^2 = 0,76$  NS con corrección de Yates

$\chi^2_{(2;0,05)} = 5,991$

NS: no significativo

Al estudiar separadamente la población de pacientes con AR de reciente comienzo en tres grupos de edades, se observó una mayor frecuencia de FR positivo en las edades comprendidas entre 40-49 años, al analizarlos por el método de aglutinación con partículas de látex. El análisis estadístico de Chi cuadrado mostró que la edad, en este estudio, no presentó asociación o relación significativa para la presencia del FR por el método de látex en pacientes con AR de reciente comienzo, al ser no significativos los resultados obtenidos de la prueba de Chi cuadrado.

Los resultados de los estudios de Brandt y cols., 2000; Montaña y cols., 2001 en sus estudios coinciden con los obtenidos en esta

investigación, donde señalan que el FR puede estar presente en la AR independientemente de la edad y el sexo del paciente, pero frecuentemente la enfermedad se inicia entre los 40 y 60 años, y se ha relacionado con la presencia del FR a concentraciones elevadas tempranamente al desarrollo articular erosivo de la AR.

Los datos expuestos en la tabla 7 corresponden a los resultados del FR según los grupos de edades de los pacientes con AR de reciente comienzo. La presencia del FR predominó en los pacientes con edades comprendidas entre 40-49, lo que representa un 34,21%, seguido por el grupo de 19-39 años (23,68%) y por último el grupo de 50-69 años (21,05%). El análisis estadístico de Chi cuadrado obtenido mostró que la edad no presentó asociación significativa en la detección del FR por el método de nefelometría en pacientes con AR de reciente comienzo, al presentar un Chi cuadrado corregido de 0,36, valor que no fue significativo.

Tabla 7. Asociación entre el diagnóstico por el método de nefelometría y la edad en pacientes con AR que acuden a la consulta de la Unidad de Reumatología del SAHUAPA, Cumaná. Julio-noviembre de 2006.

| EDAD               | Negativo |       | Positivo |       | Total por filas |       |
|--------------------|----------|-------|----------|-------|-----------------|-------|
|                    | n        | %     | n        | %     | n               | %     |
| 19 - 39            | 2        | 5,26  | 9        | 23,68 | 11              | 28,95 |
| 40 - 49            | 3        | 7,89  | 13       | 34,21 | 16              | 42,11 |
| 50 - 69            | 3        | 7,89  | 8        | 21,05 | 11              | 28,95 |
| Total por columnas | 8        | 21,05 | 30       | 78,95 | 38              | 100   |

$\chi^2 = 0,36$  NS con corrección de Yates

$\chi^2_{(2;0,05)} = 5,991$

NS: no significativo

Al igual que por el método de aglutinación con partículas de látex, los resultados positivos para FR obtenidos por la técnica de nefelometría, presentó un mayor predominio en las edades comprendidas entre 40-49 años, demostrando que estos resultados coinciden con los estudios realizados anteriormente, los cuales señalan que la AR se inicia frecuentemente en las edades comprendidas entre 40-60 años y puede estar presente el FR independientemente de la edad del paciente (Alfaro, 2003). Sin embargo, los resultados obtenidos por ambas técnicas en este estudio indican que no hubo asociación con la edad en relación a la detección del FR en pacientes con AR de reciente comienzo.

En la tabla 8 se muestran las concentraciones del FR obtenidas

por el método de látex en relación a los grupos de edades estudiadas, encontrándose una mayor frecuencia en 13 (54,17%) pacientes con concentraciones muy altas (>320 UI/ml) de las 24 muestras en estudio, resultando distribuidas de manera similar en los tres grupos de edades (19-69 años) que no presentaron un número significativo de casos para una frecuencia notable, lo indica que la edad no ejerció ninguna influencia con relación a los niveles séricos del FR.

Tabla 8. Cuantificación del FR positivo en pacientes con AR de reciente comienzo por el método de Látex, según la edad.

| CUANTIFICACIÓN DEL FR |             |       |               |       |            |       | TOTAL |        |
|-----------------------|-------------|-------|---------------|-------|------------|-------|-------|--------|
| EDAD                  | 40-80 UI/ml |       | 160-320 UI/ml |       | >320 UI/ml |       | n     | (%)    |
|                       | n           | %     | n             | %     | n          | %     | n     | %      |
| 19-29                 | --          | --    | 2             | 8,33  | 5          | 20,83 | 7     | 29,17  |
| 40-49                 | 3           | 12,50 | 2             | 8,33  | 4          | 16,67 | 9     | 37,50  |
| 60-69                 | 2           | 8,33  | 2             | 8,33  | 4          | 16,67 | 8     | 33,33  |
| Total                 | 5           | 20,83 | 6             | 25,00 | 13         | 54,17 | 24    | 100,00 |

Al igual que el método de látex, la técnica de nefelometría presentó un mayor número de casos con FR positivos en el rango de edad 40-49 años lo que representa el 43,33%, y se pudo apreciar que de los 30 casos con AR de reciente comienzo, 22 (73,33%) presentaron concentraciones muy elevadas (>100 UI/ml), con edades comprendidas entre 19-69 años, resultando una mayor frecuencia pero muy poco notables en los casos de edades correspondientes en el rango de 40-49

años con respecto a los otros grupos, que pudieran atribuirse el hecho de que la mayor población con FR en estudio se encontró en ese rango de edad que corresponde a la mayor prevalencia de la AR (Tabla 9).

Tabla 9. Cuantificación del FR positivo en pacientes con AR de reciente comienzo por el método de nefelometría según la edad.

| EDAD    | 25-50 UI/ml       |       |                      |       |                         |       |       |        |
|---------|-------------------|-------|----------------------|-------|-------------------------|-------|-------|--------|
|         | Levemente elevado |       | 50-100 UI/ml Elevado |       | > 100 UI/ml Muy elevado |       | Total |        |
|         | n                 | %     | n                    | %     | n                       | %     | n     | %      |
| 19 – 29 | 2                 | 6,67  | 1                    | 3,33  | 6                       | 20,00 | 9     | 30,00  |
| 40 – 49 | 2                 | 6,67  | 2                    | 6,67  | 9                       | 30,00 | 13    | 43,33  |
| 60 – 69 | --                | --    | 1                    | 3,33  | 7                       | 23,33 | 8     | 26,67  |
| TOTAL   | 4                 | 13,34 | 4                    | 13,33 | 22                      | 73,33 | 30    | 100,00 |

Al comparar los resultados obtenidos por ambos métodos en individuos clínicamente sanos, se observó que el método de látex presentó dos resultados falsos positivos, lo que representa el 5,26% en el rango de edades entre 60-69 años a concentraciones de 40 y 80 UI/ml respectivamente, mientras que con el método de nefelometría se detectó un resultado falso positivo (2,63%), coincidiendo con uno de los resultados del método de látex, pero en concentraciones más bajas. Estos hallazgos encontrados en el presente estudio, permiten suponer que la edad es una variable importante en la aparición del FR en individuos sanos de edad avanzada (geriátrica) produciendo una aglutinación inespecífica y en bajas concentraciones (Tabla 10).

Tabla 10. Distribución conjunta de los resultados del FR en individuos clínicamente sanos según el método aplicado.

| MÉTODOS      | FR POSITIVO |      | FR NEGATIVO |       | TOTAL |     |
|--------------|-------------|------|-------------|-------|-------|-----|
|              | n           | %    | n           | %     | n     | %   |
| FR-Látex     | 2           | 5,26 | 36          | 94,74 | 38    | 100 |
| Nefelometría | 1           | 2,63 | 37          | 97,37 | 38    | 100 |

Estudios realizados del FR en individuos sanos en relación con su edad, demuestran que el FR puede estar presente en la población general hasta un 5%, mientras que en individuos mayores de 60 años la cifra se puede incrementar hasta un 10 a 20%, lo que explica el incremento de falsos positivos en las pruebas de detección del FR (Leal y cols.1991).

La edad parece ser un factor importante en la regulación de la respuesta inmune del hombre, ya que el efecto del envejecimiento puede generar alteraciones tanto en la respuesta celular como humoral, mostrando en la mayoría de los individuos una deficiencia en la respuesta inmunitaria con disminución de los anticuerpos naturales contra antígenos extraños y estimulando una producción aumentada de autoanticuerpos (Leal y Cols., 1991).

La tabla 11 indica la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las pruebas de aglutinación por látex y nefelometría, para la detección y cuantificación del FR en pacientes con AR de reciente comienzo.

La cuantificación del FR realizada por la técnica de nefelometría

presento una moderada sensibilidad (78,95%) y alta especificidad (97,37%), comparable con las encontradas mediante la técnica de látex, que fue de 63,16% y 94,74% respectivamente, demostrando así que el método de nefelometría tiene mayor probabilidad de mostrar resultados verdaderos positivos y presentar menos posibilidades de obtener falsos positivos, por consiguiente un resultado positivo en esta prueba es más confiable para tener certeza de que el paciente padece la enfermedad.

Con respecto al valor predictivo, el método nefelométrico también presentó valores superiores al látex, mostrando un valor predictivo positivo de 96,77% y negativo de 82,61%. Para látex, se obtuvo un 92,31% de valor predictivo positivo y negativo de 72%. Estos valores obtenidos revelan que hay una alta probabilidad de que los resultados sean realmente positivos para los pacientes con AR de reciente comienzo y que los resultados negativos de los individuos sanos sean realmente negativos por la técnica de nefelometría.

Tabla 11. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del método de Látex y nefelometría para la cuantificación del FR en pacientes con AR e individuos clínicamente sanos.

| PRUEBA       | SENSIBILIDAD (%) | ESPECIFICIDAD (%) | VPP (%) | VPN (%) |
|--------------|------------------|-------------------|---------|---------|
| FR-Látex     | 63,16            | 94,74             | 92,31   | 72,00   |
| Nefelometría | 78,95            | 97,37             | 96,77   | 82,61   |

VPP=Valor predictivo positivo

VPN=Valor predictivo negativo

Al comparar la sensibilidad entre ambos métodos se determinó que la técnica de nefelometría fue más sensible, para el rango de

concentraciones que no pueden ser detectados mediante la técnica de aglutinación con partícula de látex y si por nefelometría, que presenta un rango de detección positiva a partir de 25 UI/ml, mientras que el método de látex es de 40 UI/ml. Esto es debido a que la técnica de nefelometría realiza una detección óptica (dispersión de luz) mediante un equipo automatizado y el método de látex lo hace a través de detección visual (observación macroscópica), lo cual no permite determinar valores bajos del FR. La capacidad de la técnica de nefelometría para determinar concentraciones bajas del FR, en comparación con la técnica de aglutinación por látex, permite valorar al paciente aún si las concentraciones del FR no establezcan certeza de artritis reumatoide o padecimiento de patologías relacionadas. En este caso los resultados de los pacientes podrían ser sugestivos de una alteración, pero al ser analizados por la técnica de aglutinación con partículas de látex, estos no se detectarían, lo que posiblemente se puede interpretar como un falso negativo.

En cuanto la especificidad, ambos métodos presentaron resultados similares pero con predominio del método de nefelometría, el cual determinó un solo resultado falso positivo en comparación con el método de látex, que presentó dos resultados falsos positivos, lo que explica que sea menos específica la técnica de látex. Estos hallazgos se asemejan con los expuestos por Genevay y cols (2000), quien realizó un estudio comparativo del método de nefelometría y látex en pacientes con AR temprana, demostrando una superioridad del método de nefelometría al presentar sensibilidad de un 80% y una especificidad del 97%, y para la técnica de látex mostró un sensibilidad de 68% y una especificidad del 94%.

El uso de la técnica semicuantitativa de aglutinación por látex, se ha comparado en diversos estudios mediante determinación del FR por ELISA y nefelometría, y aunque presenta menor sensibilidad y especificidad, tiene aceptable correlación, añadiendo la ventaja de estar disponible en los laboratorios de urgencias.

## CONCLUSIONES

El método de nefelometría demostró que constituye una alternativa superior al método de látex como apoyo del diagnóstico clínico de la AR de reciente comienzo, al detectar un mayor número de casos con FR positivo y presentar menos resultados falsos positivos y negativos.

No se encontró asociación entre la edad y el sexo, con relación a los resultados obtenidos por ambas técnicas para la detección y cuantificación del FR en pacientes con AR de reciente comienzo.

Se obtuvieron correlaciones altamente significativas con los resultados obtenidos entre ambas técnicas para cuantificar FR en pacientes con AR de reciente comienzo.

El FR fue más frecuente en el sexo femenino y en el grupo de pacientes con edades comprendidas 40-49 años, por ambas técnicas.

La determinación del FR realizada por el método de nefelometría, arrojó una moderada sensibilidad y alta especificidad.

## **RECOMENDACIONES**

Aunque existen técnicas de laboratorio superiores a otras, es necesario considerar que todo debe ser estudiado desde el punto de vista integral (clínico, serológico), para poder lograr un diagnóstico definitivo y tratamiento adecuado de la AR.

Realizar estudios de comparación de métodos para la detección de isotipos de FR, por las diferentes técnicas, en pacientes con AR.

Evaluar el FR de los pacientes con resultados negativos y determinar otros parámetros relacionados con la enfermedad.

Se recomienda continuar este trabajo de investigación incluyendo otras metodologías, con pacientes de la región oriental del país, con la finalidad de obtener una evaluación de la población afectada por esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

Alfaro, J. 2003. En busca de un diagnóstico temprano para artritis reumatoide. *Revista Peruana de Reumatología*, 9 (1): 55-59.

Anderson, S. y Cockayne, S. 1995. *Química Clínica. Afecciones inmunológicas*. Editorial Interamericana. México.

Arnett, F.; Edworthy, S. y Bloch, D. 1998. The American Rheumatism Association 1987 Revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatoid*, 31: 315-324.

Bailar, J. y Mosteller, F. 1986. Medical uses of statistics. *The New England Journal of Medicine Books*, 34 (1): 215-246.

Barnett, R. 1983. *Estadística en el laboratorio clínico*. Editorial Reverté. España.

Bauer, J. 1986. *Análisis clínicos. Métodos e interpretación*. Novena edición. Editorial Reverté. Barcelona, España.

Brant, K.; Smith, G. y Simon, L. 2000. Artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología*, 29 (9): 456-461.

Carson, D.; Chen, P. y Kipps, T. 1991. New roles for rheumatoid factor. *Journal of Clinical Investigation*, 87: 379-383.

Daniel, W. 1996. *Bioestadística*. Quinta edición. Editorial Limusa. México.

Durán, J; Franco, R. y Pérez, L. 1998. Comparación de las técnicas de aglutinación en látex y nefelometría para la detección del FR con AR. Universidad de Santander. Laboratorio clínico de especialidades Bolívar. Bucaramanga, Colombia.

Durán, M.; González, E.; Herranz, A. y Pernía, M. 2001. *Reumatología*. Editorial Interguías. Madrid, España.

Genevay, S.; Meyer, O. y Gabay, C. 2000. Anticuerpos en artritis reumatoidea. *Reumatología*. 42: 677-680.

Gil, R.; Ibáñez, M.; González, V.; Ortiz, A.; Humbría, A.; Laffon, A. y Álvaro, I. 2005. Utilidad de diferentes tests diagnósticos en una consulta de AR de reciente comienzo. *Reumatología Clínica*, 1: 68-69.

González, J. 2004. Técnicas y métodos de laboratorio clínico. Valores de referencia y utilidad clínica de las pruebas de laboratorio. Editorial Masson. Salamanca, España.

Grannis, J. y Staland, B. 1984. Control de calidad de mediciones de laboratorio. Salvat editores. Barcelona, España.

Hernández, L. 1998. Texto básico de reumatología clínica. Artritis reumatoide. Editorial Salvat. Barcelona, España.

Hernández, A.; Álvarez, D.; Ramiro, S.; Tarrío, J.; Muñoz, S.; Lozano, M.; Salcedo, D.; Balsa, E. y Mola, E. 2004. Valor de los autoanticuerpos en el diagnóstico de la AR en una consulta de AR de reciente comienzo. Servicio de Reumatología e Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Kaplan, L. y Pesce, A. 1991. Química clínica. Técnicas de laboratorio. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.

Klippel, J. 1994. Rheumatology. Second edition. London. New York.

Kunkel, H.; Muller-Eberhard, H.; Fundenberg, H. y Tomasi, T. 1961. Gamma globulin complexes in rheumatoid arthritis and certain other conditions. Journal of Clinical Investigation, 40: 117.

Leal, S; Padilla, M y Angarita, Eddison. 1991. Determinación de factor reumatoide en individuos sanos de edad avanzada y adulto-joven Facultad de reumatología e inmunología. Hospital universitario La paz, Madrid.

Linker, J. y Williams, R. 1986. Test for detection of rheumatoid factor. Manual of clinical laboratory immunology, American Society for Microbiology. Tercera edición. Washington.

Lipsky, P. 1996. Artritis reumatoide. Décima tercera edición. Interamericana McGraw-Hill. Madrid.

Montaña, J.; Serrano, S.; Montesa, J. y Sarti, J. 2001. Enciclopedia práctica familiar. Artritis reumatoide. Editorial Printer Latinoamericana, Bogotá, Colombia.

Montilla, D.; Montes L.; Martínez J. y García M. 2004. Estudio comparativo de técnicas para la detección del FR en pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo. Hospital Universitario de Salamanca. España.

Montgomery, D. 1991. Diseño y análisis de experimentos. Editorial iberoamericana. México.

Reyes, G.; Toledaro, M.; Martínez, A.; Coello, A.; Taylor, B.; Estrada, F.; Cabreja, G. y Carballeira, R. 2002. CIMEQ. Evaluación de variables epidemiológicas poco usuales en el estudio y tratamiento de artritis reumatoidea. *Revista Cubana de Reumatología*, 4 (2):12-17.

Roig Escofet, D. 1989. *Artritis reumatoidea*. Doyma. Barcelona.

Sánchez, A.; García, B.; Figueroa, M.; Herrera-Beamunt, C.; Martín, E.; Marqués, A. y Molina, J. 1996. *Manual de enfermedades reumáticas de la sociedad española de reumatología*. Grupo Prodesfarma. Madrid.

Shmerling, R. y Delbanco, T. 1991. The rheumatoid factor: analysis of clinical utility. *American Journal of Medicine*, 91: 528-534.

Singer, J. y Plotz, C. 1956. The látex fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *American Journal of Medicine*, 21: 888-92.

Sokal, R. y Rohlf, F. 1980. *Biometry*. W. H. Freeman and Company. San Francisco. U.S.A.

Tietz, N. 1995. *General clinical tests. Clinical guide to laboratory tests*. Tercera edición. W.B Saunders Company. Washington.

Waalder, E; Rose, H; y Ragan, C. 1949. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 68: 1-2.

Williams, R. 1985. *Clinics in rheumatic diseases. Immunological aspects of rheumatic diseases. Rheumatoid arthritis*. Editorial Borrada. EUA.

Wolfe, F. y Cathey, M. 1995. The látex test revisited: rheumatoid factor test revisited: rheumatoid factor testing in 8.827 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheumatoid*, 34: 951-960.

## ANEXOS

ANEXO 1 Criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología de 1987 para la clasificación de la artritis reumatoide.

| <b>CRITERIO</b>  |   |
|--|---|
| <b>Rigidez matinal</b>   | Rigidez en y alrededor de las articulaciones de al menos una hora de duración antes de la mejoría máxima.   |
| <b>Artritis de tres o más articulaciones</b>   | Datos clínicos de inflamación observada por un médico. Áreas articulares durante al menos 6 semanas. Propuestas IFP, MCF, muñecas, codos, rodillas, tobillos y MTF derechas e izquierdas. |
| <b>Artritis de las manos</b>   | Al menos un área inflamada, igual a la anterior, en muñeca, MCF o IFP.  |
| <b>Artritis simétrica</b>  | Afección simultánea de las mismas área articulares de ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral IFP, MCF o MCF sin simetría absoluta).                                      |
| <b>Nódulos reumatoides</b>   | Nódulos subcutáneos sobre las prominencias ósea, superficies extensoras o regiones yuxta-articulares, observadas por un médico.   |
| <b>Factor reumatoide</b>   | Detectado por métodos con los que se encuentran resultados positivos en menos de 5% de controles normales.  |
| <b>Cambios radiológicos</b>  | Típicos de AR en las radiografías en manos y muñecas en proyección posteroanterior (erosiones, osteopenia yuxta-articular).   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los cuatro criterios iniciales deben tener una duración de al menos 6 semanas.</li> <li>▪ Se deben reunir al menos cuatro criterios para clasificar la enfermedad.</li> <li>▪ No se excluyen aquellos pacientes que reúnen 2 criterios clínicos.</li> </ul> |   |
| IFP= Interfalángicas proximales<br>MCF= Metacarpofalángicas<br>MTF= metatarsofalángicas  |   |

Para propósitos de clasificación un paciente tendrá AR si se presentan cuatro de los siete criterios. Los criterios 1 a 4 deben estar presentes por lo menos durante seis semanas.

ANEXO 2

**UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS  
CUMANÁ- EDO SUCRE**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PACIENTE**

Fecha: \_\_\_\_\_

**IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE**

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años

Sexo: M ( ) F ( )

Dirección: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

**HISTORIA PERSONAL:**

Antecedentes de enfermedades o procesos inflamatorios: SI ( ) NO ( )

Especifique: \_\_\_\_\_

Presencia de la AR Activa (Sintomatología): SI ( ) NO ( )

Medicamento en uso recientemente: SI ( ) NO ( )

Hallazgos Clínicos:

Rigidez matutina: SI ( ) NO ( ) Duración >1h\_\_\_ <1h\_\_\_

Artritis en tres o más articulaciones: SI ( ) NO ( )

Artritis simétricas: SI ( ) NO ( )

Nódulos reumatoides: SI ( ) NO ( )

Hallazgos de Laboratorio:

Presencia del FR: SI ( ) NO ( )

Hb\_\_\_ mg/dl Hto\_\_\_\_\_

VSG:\_\_\_\_\_mm/h

Proteína C- reactiva\_\_\_\_\_mg/dl

**Historia familiar:**

Antecedente familiar con AR: SI ( ) NO ( )

Especifique:\_\_\_\_\_

Antecedente con Enfermedades Reumáticas: SI ( ) NO ( )

Lupus eritematoso \_\_\_\_\_

Espondilitis\_\_\_\_\_

Gota\_\_\_\_\_

Psoriasis\_\_\_\_\_

**UNIVERSIDAD DE ORIENTE**  
**NÚCLEO DE SUCRE**  
**ESCUELA DE CIENCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS**  
**CUMANÁ- EDO SUCRE**

**FORMATO DE REGISTRO DE INDIVIDUOS SANOS**  
**(GRUPO CONTROL)**

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años

Sexo: M ( ) F ( )

Dirección: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Antecedentes de enfermedades o procesos inflamatorios: SI ( ) NO ( )

Especifique: \_\_\_\_\_

Medicamento en uso: SI ( ) NO ( )

Antecedente Familiar con AR o Enfermedades Reumáticas: SI ( ) NO ( )

Especifique la enfermedad Reumática:

Lupus eritematoso \_\_\_\_\_

Espondilitis \_\_\_\_\_

Gota \_\_\_\_\_

Psoriasis \_\_\_\_\_

PD: LOS INDIVIDUOS CLÍNICAMENTE SANOS (ESTUDIANTES Y PERSONAL DE LA

UDO), AL MOMENTO DE LA EXTRACCIÓN DE MUESTRAS, NO DEBEN PRESENTAR PROCESOS VIRALES, BACTERIANOS, ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS NI DEL TEJIDO CONECTIVO QUE PUEDAN ALTERAR LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA.

## CONSENTIMIENTO VÁLIDO

Bajo la coordinación del Prof. Hernando Herrera y la Lcda. Maribel Rosales, se está realizando el trabajo de investigación titulado: "COMPARACIÓN DE DOS METODOS PARA CUANTIFICAR FACTOR REUMATOIDE"

Yo: \_\_\_\_\_

C.I: \_\_\_\_\_ Nacionalidad: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Domiciliado en: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Siendo mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin coacción, ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgo relacionado con el estudio indicado, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigadores de este trabajo, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: "COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA CUANTIFICAR FACTOR REUMATOIDE".

2. Tener conocimiento claro que el objetivo del trabajo es: Evaluar dos métodos de laboratorio empleados en la cuantificación del FR, en pacientes con artritis reumatoide.

3. Conocer bien el protocolo experimental expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en: donar de

manera voluntaria una muestra de sangre, tomada por la Br: Carolina Hurtado en el laboratorio de reumatología del SAHUAPA.

4. Que la muestra de sangre que acepto donar será utilizada única y exclusivamente para determinar el factor reumatoide.

5. Que el equipo de personas que realiza la investigación coordinada por el Prof. Hernando Herrera, me ha garantizado confidencialidad relacionada tanto a mi identidad como a cualquier otra información relativa a mi persona a la que tenga acceso por concepto de mi participación en el proyecto antes mencionado.

6. Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio

7. Que mi participación en dicho estudio no implica riesgos e inconvenientes algunos para mi salud.

8. Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio me será respondida oportunamente por parte del equipo de personas antes mencionadas, con quienes me puedo comunicar por el teléfono: 0416-7953145, con el Prof. Hernando Herrera.

9. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico producto de los hallazgos que pueda producirse en el referido proyecto de investigación.

## DECLARACION DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclaradas mis interrogantes con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto a mi participación en este estudio es totalmente voluntaria, acuerdo:

- 1) Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en las muestras de sangre que acepto donar para los fines indicados anteriormente.
- 2) Reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación a cualquier persona.

Firma del Voluntario

Nombre y Apellido

C.I

Lugar

Fecha

Firma del Testigo

Nombre y Apellido

C.I

Lugar

Fecha

Firma del Testigo

Nombre y Apellido

C.I

Lugar

Fecha

## DECLARACION DEL INVESTIGADOR

Luego de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante el presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médica, de idioma o de instrucción ha impedido al sujeto tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Para el trabajo de investigación: "COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA CUANTIFICAR FACTOR REUMATOIDE".

Nombre: \_\_\_\_\_

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

# **Hoja de Metadatos**

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/5

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Título</b>    | Comparación de dos métodos para cuantificar factor reumatoide. |
| <b>Subtítulo</b> |  |

### Autor(es)

| <b>Apellidos y Nombres</b> | <b>Código CVLAC / e-mail</b> |                               |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Hurtado S. Carolina P.     | <b>CVLAC</b>                 | 12270662                      |
|                            | <b>e-mail</b>                | CarolinaHurtado21@hotmail.com |
|                            | <b>e-mail</b>                | Patricslz21@hotmail.com       |

### Palabras o frases claves:

Autoanticuerpo, Factor Reumatoide, Artritis Reumatoide, Nefelometría, Aglutinación.

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/5

### Líneas y sublíneas de investigación:

| Área     | Subárea     |
|----------|-------------|
| Ciencias | Bioanálisis |

### Resumen (abstract):

Se determinó y cuantificó el Factor Reumatoide (FR) mediante las técnicas de aglutinación de partículas de látex e inmunoprecipitación en fase líquida, con detección nefelométrica de punto final, a través del analizador Turbox Plus. Se estudiaron 76 muestras de suero en individuos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 19 y 69 años, de los cuales, 38 fueron controles y 38 pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo (menos de dos años de evolución), procedentes de la Unidad de Reumatología del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. A los datos obtenidos se les aplicó un análisis de correlación y Chi cuadrado, para evaluar y comparar ambas técnicas en relación a su detección, cuantificación, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. El análisis de correlación mostró una relación positiva altamente significativa ( $p < 0,001$ ), indicando que por ambos métodos se obtuvieron resultados similares. Al comparar los valores obtenidos por ambas técnicas aplicando la prueba de Chi cuadrado se observó que hay una asociación altamente significativa entre ambos métodos y los resultados obtenidos en la población estudiada. Según el estudio de Chi cuadrado, al comparar el diagnóstico y las variables sexo y edad por ambos métodos no se observaron asociaciones significativas, pero se evidenció un mayor número de pacientes con FR positivo en el rango de edades de 40-49 años en el sexo femenino, que se atribuye posiblemente al papel que juegan las hormonas sexuales en las mujeres, la nuliparidad, inicio de la menopausia, el uso de anticonceptivos orales, la fertilización y el embarazo. La cuantificación del FR realizada por la técnica de nefelometría, presentó una moderada sensibilidad (78,95%) y alta especificidad (97,37%), comparable con las encontradas en la técnica de látex (63,16% y 94,74%), respectivamente. Con relación al valor predictivo, el método nefelométrico registró valores superiores al látex, mostrando un valor predictivo positivo de 96,77% y negativo de 82,61%. Sobre la base de los resultados obtenidos, se concluye que el método de nefelometría representa una alternativa superior al método de látex, como prueba diagnóstica de la artritis reumatoide de reciente comienzo.

**Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso**  
 – 3/5

**Contribuidores:**

| Apellidos y Nombres | ROL / Código CVLAC / e-mail  |
|---------------------|--|
| Herrera M. Hernando | ROL      C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/><br>A <input type="checkbox"/> S <input checked="" type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> |
|                     | CVLAC      05872352  |
|                     | e-mail      Herreram40@hotmail.com   |
|                     | e-mail   |
| Caraballo Daxi      | ROL      C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input checked="" type="checkbox"/><br>A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> |
|                     | CVLAC      5859659   |
|                     | e-mail      Daxicaraballo@hotmail.com  |
|                     | e-mail   |
| Marín Francisco     | ROL      C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input checked="" type="checkbox"/><br>A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> |
|                     | CVLAC      3874374   |
|                     | e-mail      fjmarin@cantv.net  |
|                     | e-mail   |
|                     | ROL      C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/><br>A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>            |
|                     | CVLAC  |
|                     | e-mail   |
|                     | e-mail   |

**Fecha de discusión y aprobación:**

| Año  | Mes | Día |
|------|-----|-----|
| 2008 | 03  | 07  |

**Lenguaje:** spa

**Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso**  
– 4/5

**Archivo(s):**

| <b>Nombre de archivo</b> | <b>Tipo MIME</b> |
|--------------------------|------------------|
| TESIS.patriciasalazar    | Application/Word |

**Alcance:**

**Espacial:** Regional  
(Opcional) \_\_\_\_\_

**Temporal:** Temporal  
(Opcional) \_\_\_\_\_

**Título o Grado asociado con el trabajo:**

Lic. Bioanálisis \_\_\_\_\_

**Nivel Asociado con el Trabajo:** Licenciatura \_\_\_\_\_

**Área de Estudio:**

Bioanálisis \_\_\_\_\_

**Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:**

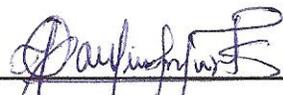
Universidad de Oriente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso - 5/5

### Derechos:

Yo, Carolina Hurtado, autor de la tesis titulada "COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA CUANTIFICAR FACTOR REUMATOIDE", autorizó a la Universidad de Oriente el derecho de difusión y publicación del título y resumen de este trabajo de grado. Esta difusión será con fines estrictamente científicos y educativos.

---



**Hurtado Carolina**

**AUTOR 1**

**AUTOR 2**

**AUTOR 3**

**AUTOR 4**



**Herrera M. Hernando**

**TUTOR**



**Marín Francisco**

**JURADO 1**



**Caraballo Daxi**

**JURADO 2**

**POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS:**



**Berrizbeitia Mariolga**

