

Patrón genético y serológico en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide

Genetic and serological pattern in patients diagnosed with rheumatoid arthritis

Urbano Solis Cartas^{1,2*} <http://orcid.org/0000-0003-0350-6333>

Sulema de la Caridad Hernández Batista² <http://orcid.org/0000-0002-5761-0104>

Alejandro Jesús Bermúdez Garcell² <https://orcid.org/0000-0001-6932-6410>

¹Universidad Nacional de Chimborazo. Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

²Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: umsmwork74@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune de causas desconocidas en la que pueden influir distintas alteraciones genéticas. Se describen casos seropositivos con mayor riesgo de padecer manifestaciones extraarticulares y complicaciones de la enfermedad.

Objetivo: Identificar la relación existente entre las alteraciones genéticas y la positividad de autoanticuerpos en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.

Métodos: Investigación básica, no experimental, transversal y descriptiva de un universo de 157 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios del Colegio Americano de Reumatología. La muestra quedó conformada por 113 pacientes. Como parte del seguimiento de laboratorio de cada paciente se determinó anticuerpos tipo factor reumatoide y antipéptido citrulinado cíclico. Se realizó el estudio genético para identificar HLA-DR3 y HLA-DR4. Se utilizó la prueba no paramétrica de correlación de Pearson para determinar correlación entre el patrón genético y la seropositividad en estos pacientes.

Resultados: Promedio de edad de 58,74 años con predominio de pacientes femeninas (72,57 %). El 38,05 % presentó al menos una comorbilidad asociada. El factor reumatoide



fue positivo en el 60,18 % de los pacientes, mientras que el antipéptido citrulinado cíclico positivo se identificó en el 41,59 %. Se halló alteraciones del patrón genético en el 66,37 % de los pacientes; el HLA-DR4 estuvo presente de forma independiente en el 38,67 % de los casos positivos y combinado con el HLA-DR3 en el 20,66 %.

Conclusión: Se identificó una correlación positiva considerable entre las alteraciones del patrón genético y la seropositividad. La presencia de alteraciones del patrón genético triplica el riesgo de seropositividad en los pacientes con artritis reumatoide.

Palabras claves: artritis reumatoide; anticuerpos; genética; inmunidad.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease of unknown causes in which the presence of different genetic alterations is invoked. Seropositive cases with a higher risk of appearance of extra-articular manifestations and complications of the disease are described.

Objective: To identify the relationship between the presence of genetic alterations and autoantibody positivity in patients diagnosed with rheumatoid arthritis.

Methods: Basic, non-experimental, cross-sectional and descriptive research with a universe of 157 patients diagnosed with rheumatoid arthritis according to the criteria of the American College of Rheumatology. The sample was made up of a total of 113 patients. As part of the laboratory follow-up of each patient, the presence of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies was determined, and a genetic study was performed to identify the presence of HLA-DR3 and HLA-DR4. The nonparametric Pearson's correlation test was used to determine the correlation between the identification of HLA types and seropositivity in patients with rheumatoid arthritis.

Results: Average age of 58.74 years with a predominance of female patients (72.57%). 38.05% presented at least one associated comorbidity. Rheumatoid factor was positive in 60.18% of the patients, while positive anti-cyclic citrullinated peptide was identified in 41.59% of the cases studied. Genetic pattern alterations were identified in 66.37% of the patients; HLA-DR4 was present independently in 38.67% of the positive cases and combined with HLA-DR3 in 20.66%.

Conclusion: A considerable positive correlation was identified between alterations in the genetic pattern and seropositivity. The presence of genetic pattern alterations triples the risk of seropositivity in patients with rheumatoid arthritis.

Keyword: rheumatoid arthritis; antibodies; genetics; immunity.



Recibido: 17/04/2022

Aprobado: 01/07/2022

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por afectación articular y extraarticular. Cursa con un proceso inflamatorio mantenido que es el causante de las manifestaciones clínicas y las complicaciones de la enfermedad. La afectación sistémica, la discapacidad funcional y la disminución de la percepción de la calidad de vida son algunas de sus características más reconocidas.^(1,2)

La causa de la enfermedad se desconoce; sin embargo, existen estudios que refieren cierta predisposición genética dada por la identificación de distintos componentes del sistema de histocompatibilidad como son el HLA-DR3 y HLA-DR4. La presencia de estos elementos aumenta el riesgo de aparición de la enfermedad.^(2,3)

Existen varios criterios para clasificar a los pacientes con AR; sin embargo, el criterio de clasificación serológico, dado por la positividad del factor reumatoide (FR) o del antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP), es al que se le da mayor importancia, por lo que se incluye en los criterios diagnósticos definidos por el Colegio Americano de Reumatología para esta enfermedad.^(3,4)

Se reporta que hasta el 50 % de los pacientes con AR pueden ser seronegativos. Los pacientes con FR o anti-CCP positivos se describen como los casos con mayor compromiso articular y extraarticular, mayores índices de actividad clínica de la enfermedad y con una evolución menos favorable que los pacientes seronegativos. Basado en estos elementos, se pudiera plantear que la seropositividad en pacientes con AR es un elemento que condiciona mayor daño articular y extraarticular, lo cual favorece la aparición de complicaciones, discapacidad y disminución de la percepción de la calidad de vida.^(3,4,5,6,7)

La predisposición genética que presentan las personas para la aparición de la AR pudiera estar relacionada con la seropositividad una vez que se establece la enfermedad; por lo tanto, si se pudiera establecer la relación existente entre la predisposición genética y la seropositividad se contaría con una herramienta predictiva de daño articular, sistémico y



complicaciones en pacientes con AR, lo cual sería de gran utilidad para definir esquemas terapéuticos más agresivos que permitan controlar la actividad clínica de la enfermedad y minimizar el riesgo de aparición de complicaciones.

Teniendo en cuenta la utilidad de establecer la relación entre la predisposición genética y la seropositividad en pacientes con AR, y la inexistencia de investigaciones que aborden esta problemática, se decide realizar esta investigación con el objetivo de identificar la relación existente entre el patrón genético y la positividad de autoanticuerpos en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.

Métodos

Se realizó una investigación básica, con diseño no experimental, descriptivo y transversal. El universo estuvo constituido por 157 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología. Para realizar el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula definida para poblaciones conocidas.

Después de realizar los cálculos matemáticos se definió que la muestra de investigación debería estar conformada por 113 pacientes para lo cual se procedió a implementar el método aleatorio simple, garantizando que cada paciente tuviera la misma probabilidad de formar parte del estudio.

Durante el desarrollo del estudio se definieron tres variables de investigación. La primera variable se orientó hacia la identificación de las *características generales de los pacientes*; incluyó subvariables como la edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia y tipo de comorbilidades. La segunda variable fue identificada como *seropositividad* y estuvo orientada a definir la presencia o positividad del FR (IgG e IgM) y anti-CCP. La tercera y última variable, denominada *patrón genético*, estuvo orientada hacia la identificación de la presencia de HLA-DR3 y HLA-DR4.

Como técnicas de investigación se empleó la revisión documental y la entrevista. La revisión documental permitió obtener información relacionada con elementos conceptuales de la AR incluyendo mecanismos patogénicos, predisposición genética, manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad. Además, facilitó la verificación de datos importantes en pacientes ya diagnosticados con AR previamente en relación con la positividad del FR o anti-CCP.



Las entrevistas individuales y grupales se usaron para explicar los métodos y objetivos de la investigación, así como para aclarar las dudas que surgieron en cada una de las personas participantes en el estudio.

Para realizar el estudio se procedió a determinar la presencia de autoanticuerpos relacionados con la AR, lo cual es un procedimiento establecido para el acercamiento diagnóstico y terapéutico en pacientes con AR de reciente diagnóstico. En el caso de pacientes ya diagnosticados se confirmó el dato de las consultas previas recogido en la historia clínica individual. Se determinó el serotipo IgG de FR.

Para identificar el patrón genético se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente para que, en el próximo chequeo de laboratorio planificado como parte del seguimiento de su enfermedad, se pudiera disponer de una muestra de sangre para realizar el estudio genético. De esta forma el paciente solo acudió a realizar su chequeo de laboratorio planificado y no tuvo que hacerse una nueva extracción de sangre.

Como instrumento de investigación se utilizó un modelo de recolección de información que permitió homogenizar y organizar todos los datos recopilados para su posterior procesamiento.

El procesamiento de la información se realizó con la ayuda del programa estadístico SPSS en su versión 26.0 para Windows. Se determinaron frecuencias absolutas y porcentajes en el caso de las variables cualitativas y determinación de medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar) en las variables cuantitativas. El nivel de confianza fue fijado en el 95 %, mientras que el margen de error fue del 5 %. Se definió una p menor que 0,05 o igual para determinar la significación estadística de los resultados. Se empleó la estadística inferencial para determinar el grado de correlación entre el patrón genético y la seropositividad de los pacientes con AR, mediante la prueba de correlación de Pearson. También se utilizó la determinación del *odds ratio* (OR) para identificar el riesgo de seropositividad en pacientes con AR y cuyo patrón genético incluyó la presencia de HLA-DR3 y HLA-DR4. Todos los resultados se expresaron en tablas estadísticas para facilitar su análisis e interpretación.

Durante el desarrollo del estudio se cumplieron las normas y procedimientos para la realización de investigaciones en seres humanos. La firma del consentimiento informado fue el elemento confirmatorio para la incorporación al estudio. Todas las personas recibieron información sobre los objetivos y métodos de estudio, y fueron aclaradas las dudas relacionadas con el contenido de los instrumentos aplicados. No se utilizaron datos de identidad personal en los instrumentos aplicados y la base de datos que contenía toda la



información recopilada fue destruida después de realizar el informe final de la investigación. Al ser una investigación que no incluyó realización adicional de procedimientos con el paciente ni la incorporación de nuevos esquemas terapéuticos no fue necesario su aprobación por el Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos.

Resultados

La tabla 1 muestra el resultado del análisis de las características generales de los 113 pacientes con AR que participaron en el estudio. Se obtuvo un promedio de edad de 58,74 años, con predominio de pacientes femeninas (72,57 %) y con tiempo de evolución de la enfermedad entre 1 y 5 años (47,79 %). El 38,05 % de las personas refirió al menos una comorbilidad asociada, donde la hipertensión arterial (48,84 %) y el hipotiroidismo (32,56 %) fueron las comorbilidades de mayor frecuencia de presentación.

Tabla 1 - Distribución de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide según características generales

| Características generales | Muestra total de 113 pacientes con AR Frecuencia (porcentaje %) |
|--------------------------------------|--|
| Promedio de edad (años) | 58,74 *DE 18,26 |
| Sexo | |
| Masculino | 31 (17,43) |
| Femenino | 82 (72,57) |
| Tiempo de evolución de la enfermedad | |
| Menor de 1 años | 39 (34,51) |
| Entre 1 y 5 años | 54 (47,79) |
| Entre 6 y 10 años | 21 (18,54) |
| Más de 10 años | 9 (7,96) |
| Presencia de comorbilidades | |
| Presencia | 43 (38,05) |
| Ausencia | 70 (61,95) |
| Tipo de comorbilidad n = 43 | |
| Hipertensión arterial | 21 (48,84) |
| Insuficiencia cardiaca | 4 (9,30) |
| Cardiopatía isquémica | 2 (4,65) |
| Hipotiroidismo | 14 (32,56) |
| Diabetes mellitus | 9 (20,93) |

*DE: desviación estándar.

Fuente: Cuestionario de investigación.



Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

En la tabla 2 se muestra que el 60,18 % de los pacientes con AR presentaron un FR positivo. En relación con la positividad del anti-CCP, esta fue del 41,59 % y en el 58,41 % se identificó negatividad de este autoanticuerpo.

Tabla 2 - Distribución de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide según el patrón serológico

| Patrón serológico | Muestra total de 113 pacientes con diagnóstico de AR | |
|-------------------|--|---------------|
| | Frecuencia | Porciento (%) |
| FR positivo | 68 | 60,18 |
| FR negativo | 45 | 39,82 |
| Anti-CCP positivo | 47 | 41,59 |
| Anti-CCP negativo | 66 | 58,41 |

Leyenda: AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; anti-CCP: antipéptido citrulinado cíclico.

Fuente: Cuestionario de investigación.

Los resultados del análisis de la presencia y el tipo de alteraciones del patrón genético se muestran en la tabla 3 y permite identificar que en el 66,37 % de los pacientes con AR investigado se identificó al menos una alteración del patrón genético relacionado con el sistema de histocompatibilidad. No se encontró diferencia significativa en el tipo de HLA presente: el HLA-DR4 se identificó de forma independiente en el 38,67 % de los casos, el HLA-DR3 en el 34,67 % y el restante 26,67 % se identificó la presencia de ambas alteraciones.

Tabla 3 - Distribución de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide según el patrón genético

| Patrón genético | Muestra total de 113 pacientes con diagnóstico de AR | | |
|--------------------------------------|--|---------------|-------|
| | Frecuencia | Porciento (%) | p |
| Ausencia | 38 | 33,63 | - |
| Presencia | 75 | 66,37 | - |
| Muestra total de 75 pacientes con AR | | | |
| HLA-DR3 | 26 | 34,67 | 0,065 |
| HLA-DR4 | 29 | 38,67 | 0,061 |
| Ambos | 20 | 26,66 | 0,075 |

p ≤ 0,05

Fuente: Cuestionario de investigación.

La prueba de correlación de Pearson permitió identificar el tipo y la magnitud de la correlación existente entre el patrón serológico (dado por la seropositividad) y el patrón genético (dado por la presencia de HLA-DR4 y HLA-DR3). Se observa que teniendo en cuenta un total de



113 resultados, existe una correlación positiva considerable con una significación estadística dada por un valor de p de 0,01 que permiten afirmar que las alteraciones del patrón genético condiciona la presencia de autoanticuerpos (seropositividad) en los pacientes con AR (Tabla 4).

Tabla 4 - Resultado de la prueba de correlación de Pearson entre las variables estrés laboral y ansiedad

| Variable | | Patrón serológico | Patrón genético |
|-------------------|-------------|-------------------|-----------------|
| Patrón serológico | Correlación | - | 0,76 |
| | Sig. | - | 0,01 |
| | n | 113 | 113 |
| Patrón genético | Correlación | 0,76 | - |
| | Sig. | 0,01 | - |
| | n | 113 | 113 |

p ≤ 0,05

Fuente: Procesamiento estadístico.

En la tabla 5 se puede observar el resultado del cálculo de OR entre las variables patrón genético (independiente) y seropositividad (dependiente). Se muestra que las alteraciones del patrón genético aumentan el riesgo de seropositividad en los pacientes con AR en 3,326 veces más que si no estuvieran presentes las alteraciones del patrón genético.

Tabla 5 - Cálculo de OR entre las variables patrón genético y seropositividad

| Variable | Coeficiente ^b | Sig. | Exp. ^b |
|-----------------|--------------------------|------|-------------------|
| Patrón genético | 1,184 | 0,01 | 3,326 |

p ≤ 0,05

Variable dependiente: seropositividad

Fuente: Procesamiento estadístico.

Discusión

Las enfermedades reumáticas de origen autoinmune continúan ofreciendo misterios a la ciencia contemporánea. Además de no conocerse con exactitud los factores capaces de desencadenar la enfermedad, quedan otros elementos por dilucidar como los cambios en la agresividad de la actividad clínica y la presencia de complicaciones de la enfermedad. Estos dos últimos elementos desempeñan un papel fundamental en la evolución de la enfermedad y en la discapacidad funcional y afectación de la percepción de la calidad de vida.



Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Se describe que el FR o anti-CCP positivos condicionan mayor posibilidad de complicaciones de la enfermedad, manifestaciones extraarticulares y daño articular, dado por erosiones, entre otros efectos; sin embargo, no existe explicación al porqué algunos pacientes con AR son seropositivos y otros no. Una posible teoría pudiera estar relacionada con los resultados de esta investigación en los cuales se estudió la correlación entre el patrón genético y la seropositividad.

Analizando las características generales de los pacientes incluidos en la investigación se puede plantear que no existen diferencias con otros reportes realizados previamente. El promedio de edad por encima de 50 años y el predominio de pacientes femeninas han sido resultados reportados frecuentemente por otros investigadores.^(8,9,10) Se plantea como hipótesis que se debe a las alteraciones hormonales que sufren las mujeres como parte de los cambios fisiológicos del periodo menopáusico, y la disminución brusca de la producción de estrógenos se ha señalado como el elemento fundamental, basado en el papel protector que ejercen sobre las articulaciones y su acción reguladora del sistema inmunitario.⁽¹¹⁾

La presencia de comorbilidades asociadas también se ha señalado en otras investigaciones. *Solis Cartas* y *Calvopiña Bejarano*^(12,13) reportan elevados porcentajes de pacientes con enfermedades reumáticas y presencia de comorbilidades. Las alteraciones del sistema inmune, el proceso inflamatorio mantenido y los efectos adversos de los fármacos utilizados en los esquemas terapéuticos desempeñan un papel importante en la aparición de estas comorbilidades.

La seropositividad tuvo un comportamiento diferente en relación con el tipo de autoanticuerpo identificado; en el caso del FR la positividad fue superior a la del anti-CCP. Dos elementos pueden explicar este resultado: el primero de ellos fue que se realizó la determinación de dos de los cuatro serotipos de FR (IgG e IgM), generalmente solo se determina uno de estos serotipos. La positividad del FR superior al 60 % constituye un elemento que confirma lo planteado por Márquez Pete,⁽⁷⁾ quienes describen que alrededor del 50 % de los pacientes con AR debutan con FR positivo y que un 25 % más de los pacientes tienden a tener seropositividad durante la evolución de la enfermedad.

El segundo elemento es el conocimiento previo que ofrece una mayor especificidad y sensibilidad al anti-CCP en relación con el FR,⁽⁵⁾ aunque ambos anticuerpos se encuentran incluidos dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad.

La presencia de alteraciones del sistema de histocompatibilidad se identificó en un porcentaje superior al que se reporta en la literatura, alcanzando más de un 60 %. Este



resultado confirma la hipótesis de que en la aparición de la AR pueden estar involucrados factores de tipo genético; sin embargo, en esta investigación la presencia de estos fue superior al 30 % que se reporta en la literatura.^(3,5,7) Se pudo identificar que no existieron diferencias entre los distintos subtipos de HLA identificados, pero existen estudios que se refieren al HLA-DR4 como el marcador genético de la enfermedad.^(5,7)

Los resultados de la prueba de correlación de Pearson y del OR muestran que existe relación entre las alteraciones del patrón genético y la seropositividad; incluso, la presencia de alteraciones genéticas triplica el riesgo de seropositividad en comparación con los pacientes sin alteraciones genéticas.

Este resultado puede abrir un nuevo camino en la identificación de riesgo de complicaciones en estadios tempranos de la enfermedad. Claro está, dependerá de la generalización de otros estudios más abarcadores y con otros perfiles de investigación que aporten mayor número de evidencias sobre la relación identificada en este estudio.

Las limitaciones de la presente investigación radican en los costos que actualmente tienen las determinaciones del patrón genético en Ecuador que limitan la realización de estos exámenes, así como a dificultades con la comprensión del objetivo y el método de investigación que pueden ocasionar demoras en la realización de los procesos de autorización de la investigación.

Conclusiones

Se identificó un predominio de pacientes femeninas con AR y con comorbilidades. Predominó la seropositividad, y fue más frecuente al FR que al anti-CCP. Hubo un elevado porcentaje de pacientes con AR y alteraciones del perfil genético, aunque no se encontraron diferencias significativas en cuanto al tipo de HLA identificado. Se halló una correlación positiva considerable entre las alteraciones del patrón genético y la seropositividad. Las alteraciones del patrón genético triplican el riesgo de seropositividad de los pacientes con AR.

Referencias bibliográficas

1. Hernández Batista SC, Villafuerte Morales JE, Chimbolema Mullo SO, Pilamunga Lema CL. Relación entre el estado nutricional y la actividad clínica en pacientes con artritis reumatoide. Rev Cubana Reumatol. 2020 [Acceso 04/04/2022];22(2):e781.



- Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000200007&lng=es
2. Armas Rodríguez WE, Alarcón Medina GA, Ocampo Dávila FD, Arteaga Claudia M, Arteaga Paredes PA. Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. Rev Cubana Reumatol. 2019 [Acceso 04/04/2022];21(3):e114. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300013&lng=es
3. Castro-Santos P, Moro-García MA, Medrano C, Gutiérrez MA, Stange L, Díaz-Peña R. Genética de la artritis reumatoide en Chile. Rev Chil Reumatol. 2017 [Acceso 04/04/2022];33(4):157-64. Disponible en: <https://sochire.cl/wp-content/uploads/2021/09/r-825-1-1524255189.pdf>
4. Llerena Ruiz A, Dorado Hernández P. Relación entre los polimorfismos genéticos relacionados con el transporte celular, poliglutamación y metabolismo de metotrexato y la respuesta terapéutica en artritis reumatoide. [tesis] Extramadura, España: Universidad de Extremadura. 2019 [Acceso 05/04/2022]. Disponible en: https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/9424/1/TDUEX_2019_Chamizo_Carmona.pdf
5. Jiménez Morales A. Polimorfismos genéticos en FCGR3A y FCGR2A como marcadores de respuesta en las nuevas dianas terapéuticas en artritis reumatoide. [tesis] Granada, España: Universidad de Granada, 2019 [Acceso 05/04/2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/54812>
6. Delgado-Vega AM, Martín J, Granados J, Anaya JM. Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿qué esperar de América Latina? Biomédica. 2016 [Acceso 07/04/2022];26(4):562-84. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572006000400011&lng=en
7. Márquez Pete N. Influencia genética en la variabilidad de la respuesta al tratamiento con abatacept en pacientes con artritis reumatoide. [tesis] Granada, España: Universidad de Granada, 2021 [Acceso 07/04/2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/70444>
8. Prada Hernández DM, Hernández Torres C, Gómez Morejón JA, Gil Armenteros R, Reyes Pineda Y, Solís Carta U, *et al.* Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide en el Centro de Reumatología. Rev Cubana Reumatol. 2015 [Acceso 13/04/2022];17(1):48-60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962015000100008&lng=es

9. Camacho Castillo KP, del Pilar Martínez Verdezoto T, Ortiz Granja LB, Urbina Aucancela KD. Artritis reumatoide en el adulto mayor. Rev Cubana Reumatol. 2019 [Acceso 13/04/2022];21(3):e122. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300007&lng=es
10. Gómez Morales J, LLópez Morales M, Luaces Martínez A, Blanco Cabrera Y, Viera Rosales M, Solis Cartas U. Behavior of the ophthalmologic manifestations in patient with rheumatoid arthritis. Rev Cubana Reumatol. 2015 [Acceso 13/04/2022];17(2):139-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962015000200008&lng=es
11. Garcés Salazar MC, Paredes Cuesta DM, Martínez Gualpa LR. Relación entre hipotiroidismo y artritis reumatoide. Rev Cubana Reumatol. 2019 [Acceso 13/04/2022];21(2):e86. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000200002&lng=es
12. Solis Cartas U, Ríos Guarango PA, López Proaño GF, Yartú Couceiro R, Núñez Sánchez BL, Arias Pastor FH, *et al.* Uso de la medicina natural en el tratamiento de la artritis reumatoide. Rev Cubana Reumatol. 2019 [Acceso 13/04/2022];21(3):e61. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300004&lng=es
13. Solis Cartas U, Calvopiña Bejarano SJ. Comorbilidades y calidad de vida en Osteoartritis. Rev Cubana Reumatol. 2018 [Acceso 13/04/2022];20(2):e17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000200002&lng=es

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Declaración de contribución

Conceptualización: Urbano Solis Cartas, Sulema de la caridad Hernández Batista, Alejandro Jesús Bermúdez Garcell.

Curación de datos: Urbano Solis Cartas, Sulema de la caridad Hernández Batista, Alejandro Jesús Bermúdez Garcell.



Análisis formal: Urbano Solis Cartas, Sulema de la caridad Hernández Batista, Alejandro Jesús Bermúdez Garcell.

Investigación: Urbano Solis Cartas, Sulema de la caridad Hernández Batista, Alejandro Jesús Bermúdez Garcell.

Metodología: Urbano Solis Cartas, Sulema de la caridad Hernández Batista, Alejandro Jesús Bermúdez Garcell.

Redacción del borrador original: Urbano Solis Cartas, Sulema de la caridad Hernández Batista, Alejandro Jesús Bermúdez Garcell.

Redacción, revisión y edición: Urbano Solis Cartas, Sulema de la caridad Hernández Batista, Alejandro Jesús Bermúdez Garcell.

