



Autoanticuerpos y sistema de histocompatibilidad en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide

Autoantibodies and histocompatibility system in patients diagnosed with rheumatoid arthritis

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

Jorge Luis Valdés González² <https://orcid.org/0000-0002-2661-8517>

¹Universidad Nacional de Chimborazo. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Chimborazo. Ecuador.

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

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: umsmwork74@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune con patrón genético consistente en alteraciones del sistema de histocompatibilidad; el HLA DR4 es el patrón más frecuentemente reportado.

Objetivo: Identificar la existencia de relación entre alteraciones genéticas y seropositividad en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.

Métodos: Investigación observacional, transversal y descriptiva con universo de 157 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, de los cuales 113 formaron parte de la muestra de investigación. Se determinó la presencia de anticuerpos tipo factor reumatoide y antipéptido citrulinado cíclico y se realizó estudio genético para identificar la presencia de HLA-DR3 y HLA-DR4. Se utilizó la prueba de correlación de Pearson para determinar correlación entre el patrón genético y seropositividad.



Resultados: Promedio de edad de 58,74 años con desviación estándar de 18,26 años y 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 fue identificado en el 41,59 % de los casos estudiados. Se identificó 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 identifica correlación positiva significativa 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 clave: artritis reumatoide; anticuerpos; genética; inmunidad.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is described as an autoimmune disease in which there is a genetic pattern with alterations in the histocompatibility system; HLA DR4 being the pattern that is most frequently reported in this disease.

Objective: To identify the relationship between genetic alterations and seropositivity in patients diagnosed with rheumatoid arthritis.

Methods: Observational, cross-sectional and descriptive research with a universe of 157 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, of which 113 were part of the research sample. 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 non-parametric Pearson correlation test was used to determine the correlation between the genetic pattern and seropositivity.

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 significant 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: 28/04/2022

Aprobado: 09/07/2022

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 complicaciones de la enfermedad. La afectación sistémica, la discapacidad funcional y la disminución de la percepción de 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), del antipéptido citrulinado cíclico (Anti CCP) o ambos, constituye el elemento de mayor importancia, incluido en los criterios diagnósticos definidos por el Colegio Americano de Reumatología,^(3,4) para esta enfermedad.

Se reporta que hasta el 50 % de los pacientes con AR pueden ser seronegativos. Los pacientes con FR o Anti CCP positivos han sido descritos como 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, favorece la aparición de complicaciones, discapacidad y disminución de la percepción de 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 entre predisposición genética y 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.

Esta investigación se realiza con el objetivo de identificar la existencia de relación entre el patrón genético y la positividad de autoanticuerpos en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.

MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional, descriptiva y transversal. El universo estuvo constituido por 157 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, atendidos en el servicio de consulta externa de la Clínica Metropolitana de la ciudad de Riobamba, Chimborazo, Ecuador, en el periodo de enero a diciembre de 2021. Para realizar el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula definida para poblaciones conocidas. Se definió que la muestra de investigación debería estar conformada por 113 pacientes, para lo cual se procedió a implementar el método aleatorio simple.

Se definieron 3 variables de investigación: identificación de características generales de los pacientes (edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia y tipo de comorbilidades); seropositividad (positividad del FR - IgG e IgM - y anti CCP); y patrón genético (presencia de HLA-DR3 y HLA-DR4).

Para realizar el estudio se procedió a determinar la presencia de autoanticuerpos relacionados con AR. En el caso de pacientes ya diagnosticados se confirmó el dato de las consultas previas, recogido en la historia clínica individual. Se determinó serotipo IgG e IgM 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 o igual a 0,05 para determinar la significación estadística de los resultados.

Se utilizó la estadística inferencial para determinar el grado de correlación entre las variables patrón genético y seropositividad, mediante la prueba de correlación de Pearson. La determinación del *odds ratio* (OR) fue utilizada para identificar el riesgo de aparición de la variable seropositividad en pacientes con AR y cuyo patrón genético incluye la presencia de HLA-DR3 y HLA-DR4. Todos los resultados fueron expresados 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 comité de ética 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 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: la hipertensión arterial (48,84 %) y el hipotiroidismo (32,56 %) fueron las de mayor frecuencia.

Tabla 1 - Distribución de pacientes con diagnóstico de AR 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.



En la tabla 2 se muestra que el 60,18 % de los pacientes con AR presentaron un factor reumatoide positivo, mientras que el restante 39,82 % presentó factor reumatoide negativo. En relación con la positividad del anti CCP fue de 41,59 % y en el 58,41 % se identificó negatividad de este autoanticuerpo.

Tabla 2 - Distribución de pacientes con diagnóstico de AR según patrón serológico

Patrón serológico	Muestra total de 113 pacientes con diagnóstico de AR	
	Frecuencia	Por ciento
FR positivo	68	60,18
FR negativo	45	39,82
Anti CCP positivo	47	41,59
Anti CCP negativo	66	58,41

Los resultados del análisis de la presencia y tipo de alteraciones del patrón genético se muestran en la tabla 3 y permiten identificar, que en el 66,37 % de los pacientes con AR 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 AR según patrón genético

Patrón genético	Muestra total de 113 pacientes con diagnóstico de AR		
	Frecuencia	Por ciento	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



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 DR3 y HLA DR4). 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 $p=0,01$ que permiten afirmar que la presencia de alteraciones del patrón genético condiciona presencia de autoanticuerpos (seropositividad) en los pacientes con AR (tabla 4).

Tabla 4 - Resultado de la prueba de correlación de Pearson entre 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

En la tabla 5 se puede observar el resultado del cálculo de OR entre las variables patrón genético (independiente) y seropositividad (dependiente). Se muestran que la presencia de alteraciones del patrón genético aumenta 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 OR entre variables patrón genético y seropositividad

Variable	Coficiente b	Sig.	Exp(b)
Patrón genético	1,184	0,01	3,326

Variable dependiente: seropositividad



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 en la presencia de complicaciones. Estos 2 últimos elementos juegan un papel fundamental en la evolución de la enfermedad, en la presencia de discapacidad funcional y afectación de la percepción de calidad de vida.

Se describe que la presencia de FR o anti CCP positivos condicionan mayor posibilidad de complicaciones, de presencia de manifestaciones extraarticulares y de daño articular, dado por erosiones entre otros efectos. Sin embargo, no existe explicación al por qué 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.

Al analizar 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 las alteraciones hormonales que sufren las mujeres durante el periodo menopáusico, la disminución brusca de la producción de estrógenos ha sido señalada como el elemento fundamental, basado en el papel protector que ejercen sobre las articulaciones y su acción reguladora del sistema inmune.⁽¹¹⁾

La presencia de comorbilidades asociadas también ha sido señalada en otras investigaciones. *Solis Cartas* y otros,⁽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, juegan un papel importante en la aparición de estas comorbilidades.

La seropositividad tuvo características diferentes en relación al tipo de autoanticuerpo identificado; en el caso del FR la positividad fue superior a la del anti CCP; 2 elementos pueden explicar este resultado: el primero de ellos, que se realizó la determinación de 2 de los 4 serotipos de FR (IgG e IgM); generalmente solo se determina uno de estos. La positividad del FR superior al 60 % constituye un elemento que



confirma lo planteado por Márquez Pete,⁽⁷⁾ quien describe que alrededor del 50 % de los pacientes con AR debutan con FR positivo y que un 25 % más de 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 al 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,^(3,7) 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. Aunque en esta investigación su presencia 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 aunque existen estudios^(5,7) que refieren al HLA DR4 como el marcador genético de la enfermedad.

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 pacientes sin estas alteraciones.

Este resultado puede abrir un nuevo camino en la identificación del riesgo de complicaciones en estadios tempranos de la enfermedad. Claro está, la generalización depende 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 se centran en torno a los costos que actualmente tienen las determinaciones del patrón genético en Ecuador, que limitan la realización de este tipo de exámenes y dificultades con la comprensión del objetivo y método de investigación que pueden ocasionar demora en la realización de los procesos de autorización de la investigación.

Este estudio es una investigación pionera a nivel nacional e internacional en abordar el tema de la posible relación entre las alteraciones del patrón genético y la seropositividad de los pacientes con AR. Los resultados permiten comprender la afectación que genera la seropositividad en la evolución clínica de los pacientes. La investigación establece un patrón de correlación no descrito hasta este momento y que



podiera contribuir como tema de investigación a otros estudios, para poder identificar nuevos aspectos y formular teorías que pudieran cambiar el abordaje diagnóstico y terapéutico en pacientes con AR.

Se identificó una correlación positiva significativa entre las alteraciones del patrón genético y la seropositividad. La presencia de alteraciones del patrón genético triplica 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 Cuba 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 Cuba 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: 03/04/2022]; 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 Doctoral]. España: Universidad de Extremadura; 2019. [acceso: 11/04/2022]. 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 Doctoral]. España, Granada: Universidad de Granada; 2019. [acceso: 11/04/2022]. 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.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



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 Doctoral]. España, Granada: Universidad de Granada; 2021.[acceso: 10/04/2022]. 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 Cuba Reumatol. 2015 [acceso: 06/04/2022]; 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 Cuba Reumatol. 2019 [acceso: 05/04/2022]; 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 Martinez A, Blanco Cabrera Y, Viera Rosales M, Solis Cartas U. Behavior of the ophthalmologic manifestations in patient with rheumatoid arthritis. Rev Cuba Reumatol. 2015 [acceso: 14/04/2022]; 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 Cuba Reumatol. 2019 [acceso: 08/04/2022]; 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 Cuba Reumatol. 2019 [acceso: 09/04/2022]; 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 Cuba Reumatol. 2018 [acceso: 11/04/2022]; 20(2): e17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000200002&lng=es

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



Conflictos de interés

Los autores no refieren conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Urbano Solis Cartas, Jorge Luis Valdés González.*

Curación de datos: *Urbano Solis Cartas, Jorge Luis Valdés González.*

Análisis formal: *Jorge Luis Valdés González.*

Investigación: *Urbano Solis Cartas.*

Metodología: *Urbano Solis Cartas.*

Administración del proyecto: *Jorge Luis Valdés González.*

Recursos: *Jorge Luis Valdés González.*

Supervisión: *Urbano Solis Cartas.*

Validación: *Urbano Solis Cartas.*

Visualización: *Urbano Solis Cartas, Jorge Luis Valdés González.*

Redacción – borrador original: *Urbano Solis Cartas, Jorge Luis Valdés González.*

Redacción – revisión y edición: *Urbano Solis Cartas, Jorge Luis Valdés González.*