



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

BIOMARCADORES EN ARTRITIS REUMATOIDEA: IMPORTANCIA Y
VALOR DIAGNÓSTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

MORA RODRIGUEZ CRISTHIAN EMANUEL
MÉDICO

MACHALA
2019



UTMACH

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD**

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

**BIOMARCADORES EN ARTRITIS REUMATOIDEA:
IMPORTANCIA Y VALOR DIAGNÓSTICO EN LA PRÁCTICA
CLÍNICA**

**MORA RODRIGUEZ CRISTHIAN EMANUEL
MÉDICO**

**MACHALA
2019**



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

BIOMARCADORES EN ARTRITIS REUMATOIDEA: IMPORTANCIA Y VALOR
DIAGNÓSTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

MORA RODRIGUEZ CRISTHIAN EMANUEL
MÉDICO

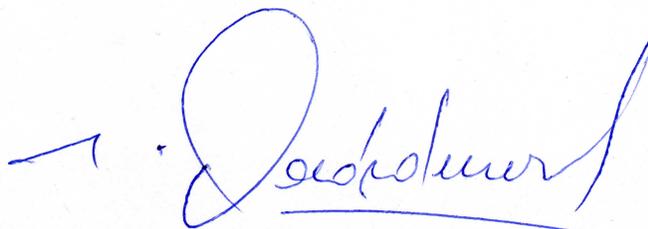
CARDENAS LOPEZ OSWALDO EFRAIN

MACHALA, 08 DE FEBRERO DE 2019

MACHALA
08 de febrero de 2019

Nota de aceptación:

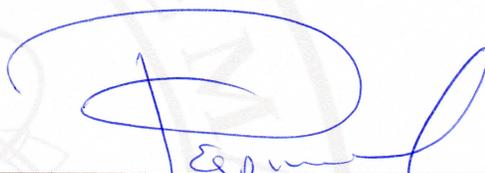
Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado Biomarcadores en artritis reumatoidea: Importancia y valor diagnóstico en la práctica clínica, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



CARDENAS LOPEZ OSWALDO EFRAIN
1801392489
TUTOR - ESPECIALISTA 1



CHILQUINGA VILLACIS SIXTO ISAAC
0910156033
ESPECIALISTA 2



ESPINOZA GUAMAN PEDRO SEBASTIAN
0102088499
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: viernes 08 de febrero de 2019 - 13:14

Urkund Analysis Result

Analysed Document: Biomarcadores en AR - Mora Rodriguez (Urkund).docx
(D46944044)
Submitted: 1/18/2019 4:09:00 AM
Submitted By: crissemanuel@gmail.com
Significance: 1 %

Sources included in the report:

<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-microorganismos-periodontales-el-liquido-sinovial-S0121812318300859>

Instances where selected sources appear:

1

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, MORA RODRIGUEZ CRISTHIAN EMANUEL, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Biomarcadores en artritis reumatoidea: Importancia y valor diagnóstico en la práctica clínica, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 08 de febrero de 2019



MORA RODRIGUEZ CRISTHIAN EMANUEL
0706753381

DEDICATORIA

Dedicado a mi madre, Alexandra, que confío en mí a cada momento, su continuo apoyo me ha inspirado a seguir adelante y como no su amor incondicional. A mis hermanos, que en momentos de apuros estuvieron siempre presentes.

RESUMEN

Introducción: artritis reumatoide (AR) es una poliartritis inflamatoria crónica, simétrica, destructiva y en ocasiones multisistémica provocada por la formación de pannus (tejido sinovial inflamatorio) invadiendo de esta manera el cartílago y hueso, el cual sin tratamiento inmediato facilita la destrucción ósea conduciendo de esta manera a la discapacidad irreversible. **Objetivo:** Determinar la importancia de los biomarcadores y su utilidad para el diagnóstico de artritis reumatoide. **Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos de *PubMed*, *ScienceDirect* y Google Académico en el tiempo comprendido desde enero del 2013 hasta enero del 2019, con los términos claves en inglés *rheumatoid arthritis, biomarkers, and diagnosis*, además de textos médicos que contengan información sobre artritis reumatoide, biomarcadores y diagnóstico en inglés y español. **Resultados:** se seleccionaron los artículos científicos indexadas en revista de alto factor de impacto y con los mejores niveles de evidencia según el sistema Scimago y se excluyeron artículos que no estaban relacionados con nuestro objetivo de revisión como es el caso de manifestaciones clínicas y tratamiento en artritis reumatoide. **Conclusiones:** Los biomarcadores son importantes en el manejo clínico en las distintas fases de la Artritis Reumatoide porque se ha demostrado que ayudan a predecir el progreso enfermedad, mejorar el diagnóstico e inclusive determinar el pronóstico.

Palabras clave: artritis reumatoidea, biomarcadores, diagnóstico, factor reumatoide, anticuerpos contra péptidos/proteínas citrulinadas.

ABSTRACT

Introduction: rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory symmetric, destructive and sometimes multisystemic polyarthritis caused by the formation of pannus (inflammatory synovial tissue) thus invading the cartilage and bone, which without immediate treatment facilitates bone destruction by driving in this way to irreversible disability. **Objective:** To determine the importance of biomarkers and their usefulness in the diagnosis of rheumatoid arthritis. **Methods:** a bibliographical review was made in the PubMed, ScienceDirect and Google Academic database in the time from January 2013 to January 2019, with the key terms in English rheumatoid arthritis, biomarkers, antibodies and diagnosis, as well as texts doctors that contain information on rheumatoid arthritis, biomarkers and diagnosis in English and Spanish. **Results:** the scientific articles indexed in high impact factor magazine and with the best levels of evidence according to the Scimago system were selected and articles that were not related to our review objective such as clinical manifestations and arthritis treatment were excluded. Rheumatoid. **Conclusions:** Biomarkers are important in clinical management in the different phases of Rheumatoid Arthritis because they have been shown to help predict disease progression, improve diagnosis and even determine prognosis.

Key words: rheumatoid arthritis, biomarkers, diagnosis, rheumatoid factor, antibodies against citrullinated peptides/proteins.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	11
DESARROLLO	12
1. DEFINICIÓN	12
2. EPIDEMIOLOGÍA	12
3. FACTORES DE RIESGO	12
3.1.Genéticos	12
3.2.Ambientales	13
4. INMUNOPATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	14
5. BIOMARCADORES	15
5.1.Factor reumatoide (FR)	16
5.2.Anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA)	17
5.3.Autoanticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP)	20
5.4.Otros autoanticuerpos	21
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una poliartritis inflamatoria crónica, simétrica, destructiva y en ocasiones multisistémica provocada por la formación de pannus (tejido sinovial inflamatorio) invadiendo de esta manera el cartílago y hueso, el cual sin tratamiento inmediato facilita la destrucción ósea conduciendo de esta manera a la discapacidad irreversible ^(1,2).

Para el diagnóstico de esta patología es suficiente las manifestaciones clínicas en base a criterios clínicos establecidos (criterios del American College of Rheumatology), pero en otras circunstancias la AR puede presentarse de manera insidiosa lo que le otorga un reto al momento del diagnóstico ^(1,3).

El presente estudio tiene como finalidad analizar la distinta variedad de biomarcadores en artritis reumatoide, la importancia de cada uno y la aplicación en los distintos escenarios de la enfermedad, ofreciendo de esta manera al personal en salud un resumen completo y actualizado de los anticuerpos más relevantes y connotativos descubiertos hasta el momento.

Con el avance científico se han identificado nuevos biomarcadores como también se han afianzado la utilización de los biomarcadores ya conocidos como RF y ACPA demostrándose que en asociación pueden predecir la enfermedad, realizar un diagnóstico oportuno, confirmar el diagnóstico y además determinar el pronóstico, evitando de manera inmediata la progresión a la discapacidad funcional con un tratamiento médico adecuado y personalizado ^(4,5).

DESARROLLO

1. DEFINICIÓN

Artritis Reumatoidea es una enfermedad articular inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune caracterizada por autoanticuerpos de inmunoglobulina G (IgG), (factor reumatoide (FR)) y proteínas citrulinadas (anticuerpos de proteínas anti-citrulinadas (ACPA)), la más conocida anti-CCP), que si no es tratada puede conducir a la acumulación del daño de la articulación, destrucción y por consiguiente la discapacidad irreversible⁽¹⁾.

2. EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas décadas la artritis reumatoide ha afectado a más del 1,5% de la población mundial, siendo superior en mujeres que en hombres⁽⁶⁾. La mayoría de estudios que se han realizado sobre artritis reumatoidea en regiones occidentales muestra una prevalencia de aproximadamente el 0,5 a 1% en individuos blancos. Sin embargo, la prevalencia de la artritis reumatoide es distinta en los grupos étnicos. Ha sido reportada una alta prevalencia del 5 al 6% en poblaciones americanas⁽¹⁾.

3. FACTORES DE RIESGO

3.1. Genéticos

Tener antecedentes familiares de AR aumenta el riesgo de padecer esta patología aproximadamente de 3 a 9 veces, por lo tanto, es un predictor bien reconocido del inicio de la enfermedad.⁽⁷⁾

Es probable que los genes antígeno leucocitario humano isotipo DR por sus siglas en inglés *Human Leukocyte Antigen – DR isotype* (HLA-DR) actúen indirectamente, a través de la regulación de la producción de autoanticuerpos involucrada en el desarrollo de AR. De hecho, la susceptibilidad del epítipo es sin menor duda el principal factor de riesgo para el aumento de la producción de ACPA en AR (7,8). Viatte y colaboradores demostraron que los pacientes AR con expresión del locus HLA-DRB1, está asociado con la susceptibilidad, gravedad de la enfermedad (daño de las articulaciones y mortalidad en pacientes con AR) como también la respuesta al tratamiento ⁽⁹⁾.

3.2.Ambientales

Estrictamente el hábito de fumar sin duda alguna es uno de los factores de riesgo extrínseco más importante para el desarrollo y gravedad de la enfermedad, debido a que el humo de tabaco aumenta el estrés oxidativo y por consiguiente la inflamación reumatoide debido a sistemas antioxidantes deteriorados causados por los radicales libres ^(10,11). Según Di Giuseppe et al., en un metaanálisis donde incluyeron 3 cohortes prospectivos y 7 estudios de casos y controles reuniendo un total de 4.552 casos de AR, compararon los que nunca fumaron con los que fumaban 1 a 10 paquetes año demostrando el riesgo de desarrollar AR en un 26% en este grupo, mientras los que fumaban más de 20 paquetes/año se duplicó, no obstante los que fumaban > 40 paquetes/año el riesgo de AR no aumentó pero se mantuvo ⁽¹²⁾.

Por otra parte, la inhalación a polvos inorgánicos como el sílice y polvos de textiles han demostrado riesgo moderado de AR. ^(1,10)

La microbiota oral cumple otro papel fundamental en el riesgo de AR. En el estudio de Chen Bin, et al., evaluaron el microbioma oral en muestras de saliva de 110 pacientes con AR, 67 con osteoartritis (OA) y 155 sanos; se demostró que los pacientes con AR y OA presentaban una microbiota oral con mayor

diversidad microbiana a diferencia de los sujetos sanos, siendo las bacterias detectadas *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella dispar*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Rothia*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Granulicatella*, *Leptotrichia*, *Lautropia* y *Fusobacterium* ⁽¹³⁾.

4. INMUNOPATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Un autoantígeno (en el caso de modificaciones postraduccionales como la citrulinación) o un péptido extraño proveniente de un péptido viral o bacteriano de reacción cruzada con un autoantígeno, es presentado por una célula presentadora de antígeno (APC) a través de una molécula de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (el cual lleva el epítipo compartido) a una célula T nativa, con soporte de moléculas coestimuladoras, rompiendo la tolerancia con lo propio. Las células T se activan y se diferencian en células cooperadoras foliculares T (Tfh), TH1 o TH17, de esta manera liberando linfocinas que pueden activar los macrófagos y también brindar ayuda a las células B. Las células B pueden inducirse para producir autoanticuerpos (por ejemplo, contra una proteína citrulinada), por consiguiente, las células B se diferencian en una célula plasmática que secreta estos autoanticuerpos. Los autoanticuerpos se unen a los autoantígenos respectivos, formando así los inmunocomplejos en la sinovial. Los inmunocomplejos, a través de su porción Fc, provocan que otras células B formen anticuerpos anti IgG (factor reumatoide) que aumentan los complejos inmunitarios y provocar la activación del complemento. Los inmunocomplejos se pueden unir a macrófagos y otras células a través de los receptores Fc y los receptores del complemento, activándolos así para secretar citocinas proinflamatorias y otros mediadores de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina (IL) -6, además de macrófagos. La activación por linfocinas, como el interferón (IFN) γ o IL-17, que se derivan de las células T activadas. Los fibroblastos que expresan el activador del receptor del factor nuclear κ B (RANK) ligando (RANKL), especialmente en presencia de citocinas proinflamatorias, pueden activar los macrófagos para diferenciarse a través de los preosteoclastos en osteoclastos que reabsorben el hueso sinovial. Además, estas citocinas también activan

los condrocitos para secretar enzimas que degradan el cartílago tales como las metaloproteinasas de matriz (MMPs) en el revestimiento de la íntima sinovial.^(1,3)

Por lo tanto, sinovitis se produce cuando los leucocitos (sobre todo linfocitos T) se infiltran en el compartimento sinovial. La acumulación de leucocitos refleja primordialmente la migración debido a la proliferación local. La migración celular se habilita por la activación endotelial de los microvasos sinoviales aumentando de esta manera la expresión de moléculas de adhesión. Como consecuencia se produce la neoangiogénesis (inducida por las condiciones locales de hipoxia y citocinas) y la insuficiente linfagiogénesis limitando la salida celular iniciando de esta manera la sinovitis temprana. Estos cambios establecidos combinados con la reorganización sinovial y la activación de fibroblastos local permite la acumulación de tejido inflamatorio sinovial conocida como pannus⁽¹⁴⁾.

En resumen, complejos autoinmunes inician su formación o viajan por la circulación hasta el líquido sinovial estableciéndose en la membrana sinovial, donde provocan la producción de citocinas y el reclutamiento de diversas células inmunitarias macrófagos y fibroblastos (sinoviocitos A y B, respectivamente) ocasionando hipertrofia e hiperplasia de dicha membrana, consecuencia del proceso inflamatorio por el aumento de la producción de líquido sinovial⁽¹⁵⁾.

5. BIOMARCADORES

La principal herramienta de diagnóstico en Artritis Reumatoide es a través de los datos clínicos. Tomando en cuenta las distintas formas de presentación de la enfermedad incluyendo la presentación insidiosa, es importante e imperativo determinar a través de biomarcadores un diagnóstico temprano y en base a un tratamiento inmediato retener la progresión del daño osteoarticular⁽⁵⁾.

5.1. Factor reumatoide (FR)

Es una familia de autoanticuerpos que identifican antígenos específicos en la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG), siendo ésta importante para el anclaje del complemento e interacción con el receptor Fc y por ende para la detección de inmunocomplejos. El subtipo de FR principal y más frecuente es el isotipo IgM⁽¹⁶⁾.

Según la revisión de Ingegnoli et al., la presencia de factor reumatoide ocurre en aproximadamente el 70% a 90% de los pacientes con AR establecida y con menos frecuencia en la AR temprana⁽¹⁷⁾. Sin embargo, un resultado negativo no descarta la presencia de la patología como también los resultados positivos pueden deberse a otras patologías de tipo autoinmune como el Síndrome de Sjögren Primario (75 a 95%), crioglobulinemia mixta de tipo II en 100% (IgM monoclonal), enfermedad mixta del tejido conectivo (50 a 60%), lupus eritematoso sistémico (15 a 35%) y la cirrosis biliar primaria (45 a 70%), causas infecciosas como el virus de la hepatitis C, virus del Epstein Barr y citomegalovirus, e incluyendo algunas malignidades y pacientes de la tercera edad (10 a 25%)^(4,17) Nakken et al., mencionan que la sensibilidad y especificidad del FR oscila alrededor del del 60 a 75% y 40 a 85% respectivamente⁽⁴⁾

Sin embargo, un estudio de cohorte con aproximadamente 2118 paciente determinó que la positividad del FR tiene una asociación clara con niveles más altos de actividad de la enfermedad⁽¹⁸⁾. Según Bugatti et al., describe que la positividad del FR no solo se asocia con tasas más bajas de remisión sino también con menores posibilidades de mantener el estado de remisión de la enfermedad a lo largo del tiempo⁽¹⁹⁾.

Por otra parte Manerio et al., en una recopilación de 3221 referencias y 422 resúmenes de reuniones, incluyó 23 artículos en su metaanálisis con el objetivo

de identificar si el FR predice la respuesta a rituximab (RTX), abatacept (ABT) y tocilizumab (TCZ) en (AR), concluyendo que la positividad del FR predice una mejor respuesta a RTX y TCZ pero no a ABT ⁽²⁰⁾.

5.2. Anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA)

Hace dos décadas se publicó por primera ocasión el hallazgo de que los pacientes con AR generan anticuerpos contra péptidos y proteínas que contienen citrulina, una modificación del aminoácido arginina mediante la enzima peptidil-arginina-deaminasa (PAD) ⁽²¹⁾; es decir la citrulinación es la modificación postraduccional de la arginina unida a la proteínas en donde el aminoácido estándar citrulina es catalizada por las enzimas PAD dependientes de Ca²⁺, de esta manera se detectaron 5 isotipos de PAD (PAD1, 2, 3, 4 y 6) siendo la expresión del isotipo PAD4 con aumento de la actividad enzimática típico de la AR. ^(21,22).

De acuerdo con las revisiones de Nakken et al., y Olivares et al., mencionan que en primera instancia se descubrieron tres anticuerpos familia de las ACPA las cuales son el factor anti-perinuclear (AFP), antiqueratina (AKA) y anti-Sa. AFP y AKA que reconocen filagrina citrulinada y anti-Sa en cambio reconoce vimentina citrulinada. En donde estos anticuerpos demostraron una alta especificidad, pero con muy poca sensibilidad lo cual no los convertían en biomarcadores de elección para el diagnóstico de AR ^(4,23). Desde entonces, se han identificado muchos otros autoantígenos citrulinados, que incluyeron fibronectina, filagrina, fibrinógeno, vimentina y colágeno.

En vista que los anticuerpos mencionados anteriormente presentan muy poca sensibilidad, se desarrolló un péptido por el método ELISA (ensayo de inmunoabsorción con enzima ligada) que contenía citrulina convirtiéndose estos péptidos en cíclicos en cíclicos, es decir modificados para adoptar una estructura en donde el epítipo citrulinado es muy eficazmente reconocido por

los anticuerpos del paciente; por lo tanto al emplear este péptido citrulinado cíclico (CCP), los anticuerpos podrían representar una sensibilidad de hasta el 70% y una especificidad del 98% en los sueros de pacientes con AR (4,24).

El estudio de Van Venrooij et al., describe la primera generación de pruebas CCP ELISA (la prueba CCP1) donde utiliza un péptido cíclico derivado de filagrina como sustrato antigénico. Como filagrina no está presente en la articulación inflamada se planteó la hipótesis de que se podrían encontrar mejores péptidos antigénicos, posiblemente derivados de proteínas sinoviales citrulinadas, es así que mejores péptidos citrulinados se incorporaron en un nuevo formato, al que se hizo referencia en la literatura como la prueba de CCP de segunda generación (CCP2) (24,25). “La prueba anti-CCP2 ha sido utilizada por laboratorios a nivel mundial, es así que las cifras de especificidad y sensibilidad acumuladas de 164 estudios publicados en los últimos 8 años fueron entre 95 al 99% y del 61 al 75% respectivamente” (24).

Desde ese entonces ha sido la primera prueba que presenta mejores índices de especificidad y sensibilidad y por lo tanto reconocida como el estándar de oro para las pruebas de anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinadas (ACPA) e incluida como criterio serológico en los actuales criterios de clasificación ACR 2010, seleccionándose este parámetro debido a que es detectable en etapas tempranas de la enfermedad en lugar de aquellos criterios anteriores que definían la enfermedad por sus características de etapa tardía (4,24,26).

Esto se corroboró con el estudio de cohorte de Hensvold et al., con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica de ACPA para la AR, basado en una muestra poblacional representativa de 12590 pacientes suecos mediante el uso de anti-CCP2 ELISA. 350 de 12 590 individuos tuvieron una prueba positiva para anti-CCP2; de estos, 103 tenían un diagnóstico de AR en el momento de la donación de sangre e inclusión. Durante una mediana de seguimiento de 3 años, otros 21 de los 247 individuos ACPA positivos restantes desarrollaron AR.

Demostrando que las pruebas de ACPA y especialmente títulos altos de CCP2 tiene alta precisión diagnóstica en AR ⁽²⁷⁾.

En cambio, los anticuerpos de anti-vimentina mutada citrulinada (anti-MCV) en donde vimentina una proteína altamente liberada en el microambiente sinovial, se citrulina por macrófagos en respuesta a la apoptosis o por citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α). La detección de anti-MCV está alrededor del 40 a 80% tanta en pacientes con AR temprana como establecida, pero con mayor porcentaje en AR establecida, y se estima que el 1% se la detecta en otras enfermedades autoinmunes lo que demuestra que es altamente específica pero poco sensible. ⁽⁴⁾

Reyes-Castillo et al., tuvieron como objetivo el análisis comparativo de los anticuerpos dirigidos a la enzima PAD4 y anti-MCV con los anti-CCP en pacientes con AR y examinaron sus relaciones con los parámetros clínicos, los autoanticuerpos se examinaron mediante ELISA en sueros de 170 pacientes con AR y 103 controles. Se detectaron autoanticuerpos anti-PAD4, anti-MCV y anti-CCP en 24, 61 y 74% de los pacientes con AR, respectivamente. Se demostró que los anticuerpos anti-MCV no proporcionan un valor de diagnóstico superior a anti-CCP en la AR; pero parecen funcionar mejor como marcadores de la actividad de la enfermedad ⁽²⁸⁾.

El metaanálisis de Lee et al., tuvo como propósito comparar el anti-MCV con anti-CCP para demostrar cual presentaba mejor precisión diagnóstica; se recabaron 12 estudios con un total de 2834 pacientes, entre ellos 2003 tenían AR y 831 eran sanos. Se determinó la especificidad y sensibilidad de anti-MCV siendo del 94.2% y 68.6% respectivamente; mientras que anti-CCP tuvo especificidad del 97.1% y sensibilidad del 61.7%, demostrando de esta manera que anti-MCV fue significativamente más sensible que anti-CCP en el diagnóstico de AR, aunque la especificidad de anti-MCV fue menor que anti-CCP ⁽²⁹⁾.

Otros anticuerpos contra péptido citrulinado del fibrinógeno (anti-PCF) se las diseñó y obtuvieron realizando la predicción de determinantes antigénicos de las cadenas α y β del fibrinógeno, mientras que para la determinación de anticuerpos anti-PCF de tipo IgG se realizó mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de tipo indirecto. Se demostró tener mejor sensibilidad en AR temprano (84%), mientras que la especificidad fue del 89%, pero es inferior tanto en especificidad como sensibilidad a anti-CCP2⁽³⁰⁾.

5.3. Autoanticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP)

A diferencia de la citrulinación, que es una modificación enzimática, la carbamilación (también conocida como homocitrulina) es una modificación química⁽⁴⁾. “La carbamilación es una modificación postraducciona no enzimática en la que el cianato se une a las moléculas que contienen grupos amina o tiol primarios y forman grupos carbamilo, fuente de nuevos epítos que pueden reconocerse como no propios, teniendo la capacidad de romper la tolerancia inmunológica e inducir respuestas de autoanticuerpos”⁽³¹⁾.

Los anticuerpos anti-CarP son detectados en alrededor del 45% de los pacientes con AR temprana y se encuentran por lo general en pacientes seropositivos para ACPA, aunque también en 10 a 20% de los pacientes seronegativos para ACPA.⁽³²⁾

El estudio de Shi et al., tuvo como objetivo analizar si los anticuerpos anti-CarP también pueden detectarse antes del inicio de los síntomas de la AR, se obtuvo los sueros de 79 pacientes con AR obtenidos antes del inicio de los síntomas y 141 controles que eran donantes de sangre regulares. Se demostró que los anticuerpos anti-CarP estaban presentes en el 27% de las muestras de suero que se extrajeron justo antes del diagnóstico de AR de donantes de sangre. Los anticuerpos anti-CarP estaban presentes tanto en pacientes seropositivos y

seronegativos para ACPA. De los 79 individuos que desarrollaron AR, el 42% fue positivo para anticuerpos anti-CCP2 y el 25% para IgM FR, de esta manera confirmando que los anticuerpos anti-CarP se pueden detectar en AR temprana (33)

5.4.Otros autoanticuerpos

Dentro de los anticuerpos de colágeno, el más destacado es el anticuerpo contra el colágeno de tipo II (anti-CII), no llegando a tener un papel importante ya que su detección en AR es demasiado baja (menor al 30%) además de poco específica ya se encuentran en otras patologías como es el caso de la osteoartritis; sin embargo la detección de anti-CII en estudios experimentales ha demostrado actividad inflamatoria en AR (4,34)

Autoanticuerpo RA33 (anti-RA33), enfocado contra un antígeno de proteína nuclear con una peso molecular de 33 kD, proteína ribonucleica nuclear heterogénea (hn-RNP), siendo el epítoto más importante hn-RNP A2, la cual puede detectarse en menos del 25% de pacientes con AR, demostrando que su utilidad en el diagnóstico de AR sea controvertida; pero con la introducción de este nuevo anticuerpo se demuestra que existe un avance importante por encontrar mejores biomarcadores para el diagnóstico de la AR. (4,35)

La proteína de unión a inmunoglobulina (BiP) o anticuerpos contra la proteína de unión a la cadena pesada de Ig, es manifestada por el retículo endoplásmico, por ende se conoce como un autoantígeno en pacientes con AR; éste puede ser detectado hasta el 60% de los pacientes con AR, y muestra una sensibilidad y especificidad similares a las del FR. (4,36,37)

Se ha demostrado que la glucosa-6-fosfatos isomerasa (G6PI) se encuentra en niveles altos tanto en el líquido como tejido sinovial de pacientes con AR. Esto es debido al entorno de hipoxia presente, expresando de esta manera G6PI mediando la angiogénesis (38). Fan et al., tuvo como objetivo analizar el valor

diagnóstico de G6PI en AR, donde incluyeron a 176 pacientes con AR; se detectó G6PI a nivel sérico con una especificidad y sensibilidad del 93.5% y 76.1% respectivamente, mientras que anti-CCP tuvo una sensibilidad y especificidad del 60.2 y 97.2% respectivamente, además la asociación de GP6I y anti-CCP se encontró una sensibilidad y especificidad del 80.1 y 90.3%. La determinación de G6PI en suero, ya sea sola o en combinación con la evaluación de anticuerpo anti-CCP, mejora el diagnóstico de AR ⁽³⁹⁾.

CONCLUSIONES

Los biomarcadores son importantes en el manejo clínico en las distintas fases de la Artritis Reumatoide porque se ha demostrado que ayudan a predecir el progreso enfermedad, mejorar el diagnóstico e inclusive determinar el pronóstico.

Hasta el momento los únicos biomarcadores con mejor evidencia científica y que además forman parte de los criterios del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* 2010 han sido FR y ACPA (anti-CCP).

No queda duda que los anticuerpos citrulinados han marcado gran impacto en el diagnóstico de AR, no obstante, los biomarcadores que sea han descubierto hasta la actualidad en asociación con FR y sobre todo ACPA han demostrado aproximaciones de alta sensibilidad y especificidad para de esta manera realizar un diagnóstico precoz, seguro y oportuno con la finalidad de alcanzar la remisión y mejorar la progresión de la enfermedad con medidas terapéuticas adecuadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:1–23.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388:2023–38.
3. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(13):1360–72.
4. Nakken B, Papp G, Bosnes V, Zeher M, Nagy G, Szodoray P. Biomarkers for rheumatoid arthritis: From molecular processes to diagnostic applications-current concepts and future perspectives. *Immunol Lett.* 2017;189(May):13–8.
5. Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, Bartoloni-Bocci E, Berardicurti O, Bombardieri M, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases - evidence based analysis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997218302659>
6. Verma MK, Sobha K. Understanding the major risk factors in the beginning and the progression of rheumatoid arthritis: current scenario and future prospects. *Inflamm Res.* 2015;64(9):647–59.
7. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: An old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(6):335–43.
8. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis - A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):170–9.
9. Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W, et al. Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(16):1645–56.

10. van der Woude D, van der Helm-van Mill AHM. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):174–87.
11. Chang K, Min YS, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(December):22279–95.
12. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):1–7.
13. Chen B, Zhao Y, Li S, Yang L, Wang H, Wang T, et al. Variations in oral microbiome profiles in rheumatoid arthritis and osteoarthritis with potential biomarkers for arthritis screening. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–8.
14. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–19.
15. Uribe Olivares RA. *Fisiopatología. La ciencia del porqué y el cómo*. 1era Edici. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.U.; 2018. 1-823 p.
16. Sutton B, Corper A, Bonagura V, Taussig M. The structure and origin of rheumatoid factors. *Immunol Today*. 2000;21(4):177–83.
17. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: Clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35(6):727–34.
18. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0736-9>
19. Bugatti S, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. The Clinical Value of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Front Med* [Internet]. 2018;5(December):1–10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00339/full>
20. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as

predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2013;43(1):9–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.11.007>

21. Bicker KL, Thompson PR. The protein arginine deiminases: Structure, function, inhibition, and disease. *Biopolymers*. 2013;99(2):155–63.
22. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):490–7.
23. Olivares Martínez E, Hernández Ramírez DF, Núñez-Álvarez CA, Cabiedes J. Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011;7(1):68–71.
24. Van Venrooij WJ, Van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies: The past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):391–8.
25. Sanmartí R, Gómez-Puerta JA. Biomarcadores en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011;6(Supl 3):25–8.
26. van Beers JJBC, Willemze A, Jansen JJ, Engbers GHM, Salden M, Raats J, et al. ACPA fine-specificity profiles in early rheumatoid arthritis patients do not correlate with clinical features at baseline or with disease progression. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):1–10.
27. Hensvold AH, Frisell T, Magnusson PKE, Holmdahl R, Askling J, Catrina AI. How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: A study based on 12 590 population-representative Swedish twins. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):119–25.
28. Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez-Bonilla GE, del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, et al. Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: Associations with cytokine profiles, clinical and genetic features. *Clin Exp Immunol*. 2015;182(2):119–31.
29. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP

- antibodies in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2015;74(10):911–8.
30. Martínez Téllez G, Torres Rives B, Gómez Morejón JA, Pérez Garay H, Rodríguez AM, Portal Miranda JÁ. Diagnostic Value of Anti-Fibrinogen Citrullinated Peptide in Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin* [Internet]. 2018;(En prensa). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.11.006>
 31. Shi J, van Veelen PA, Mahler M, Janssen GMC, Drijfhout JW, Huizinga TWJ, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):225–30.
 32. Trouw LA, Rispens T, Toes REM. Beyond citrullination: Other post-translational protein modifications in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(6):331–9.
 33. Shi J, van de Stadt LA, Levartht EWN, Huizinga TWJ, Hamann D, van Schaardenburg D, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:780–3.
 34. Croxford AM, Whittingham S, McNaughton D, Nandakumar KS, Holmdahl R, Rowley MJ. Type II collagen-specific antibodies induce cartilage damage in mice independent of inflammation. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):650–9.
 35. Al-Mughales JA. Immunodiagnostic significance of anti-ra33 autoantibodies in Saudi patients with rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:1–6.
 36. Sun P, Wang W, Chen L, Li N, Meng X, Bian J, et al. Diagnostic value of autoantibodies combined detection for rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(5):1–6.
 37. Bodman-Smith MD, Corrigall VM, Berglin E, Cornell HR, Tzioufas AG, Mavragani CP, et al. Antibody response to the human stress protein BiP in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;43(10):1283–7.
 38. Lu Y, Yu SS, Zong M, Fan SS, Lu TB, Gong RH, et al. Glucose-6-Phosphate Isomerase (G6PI) Mediates Hypoxia-Induced Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7:1–10. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/srep40274>

39. Fan LY, Zong M, Wang Q, Yang L, Sun LS, Ye Q, et al. Diagnostic value of glucose-6-phosphate isomerase in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2010;411(23–24):2049–53.