

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

Grado en Medicina

Trabajo de Fin de Grado

**ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ANTI-CARP
CON EL PERFIL SEROLÓGICO EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE**

Autor:

D. Jesús Pacheco Jordán

Directores:

Dr. José Andrés Román Ivorra

Dra. Elena Grau García

Valencia, a 21 de junio de 2024

Agradecimientos

En primer lugar, querría expresar mi agradecimiento al Servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe por haberme dado la oportunidad de realizar con ellos mi Trabajo de Final de Grado. De forma muy especial quiero agradecer a mis directores: al Dr. José Andrés Román Ivorra, por haber confiado en mí desde el primer momento y haberme transmitido el “arte” (en todos sus sentidos) que contiene esta desconocida especialidad que es la reumatología; y a la Dra. Elena Grau García, por su cercanía, su disposición y su implicación en todos estos meses. Ha sido un verdadero placer haber podido colaborar con este equipo.

Por otra parte, querría agradecer a mis profesores de la Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”. Concretamente a los Dres. Marcelino Pérez Bermejo, José Miguel Hernández Andréu, Francisco Javier Puertas Cuesta, Fernando Tamarit Cobo y Ricardo Cerverón Lleó, por haberme transmitido las pautas necesarias para poder redactar este documento.

Finalmente, quiero agradecer a las personas que, de una forma indirecta, han contribuido a la elaboración de este trabajo: a mi amigo Pablo Montero García, por haberme refrescado los conocimientos académicos en los que rondaba alguna laguna que otra y por su disposición para responder a cualquier duda sobre formato; y a mi tío Joaquín Jordán Bueso, por su ayuda en la obtención de bibliografía.

Resumen

Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune de la que se han descrito relaciones entre la severidad y la presencia de autoanticuerpos como el *factor reumatoide (FR)* o los anticuerpos *anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP)*. Se han considerado los anticuerpos *anti-proteínas carbamiladas (anti-CarP)* como un nuevo biomarcador para el diagnóstico de artritis reumatoide, en especial para aquellos individuos con seronegatividad para *FR* y *anti-CCP*.

Objetivo

Analizar la relación de los niveles séricos de anticuerpos *anti-CarP* con el perfil serológico de *factor reumatoide* y *anti-CCP* en individuos con artritis reumatoide.

Material y Métodos

Estudio observacional transversal de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y controles sanos. Se realizó una evaluación clínica y analítica completa en la que se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Se determinó tanto el perfil serológico de cada individuo como los niveles de anticuerpos contra péptidos carbamilados mediante *ELISA*.

Resultados

Se incluyeron 101 pacientes y 98 controles. Los primeros presentaron valores significativamente mayores sobre los segundos. Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre valores elevados de *anti-CarP* con la edad, el sexo masculino, el factor reumatoide y los pacientes seropositivos.

Conclusiones

El 3% de los pacientes seronegativos para artritis reumatoide presentaron positividad para *anti-CarP*, por lo que la tasa total de seropositividad se vio incrementada.

Palabras clave

Artritis reumatoide, *Anti-CarP*, Factor reumatoide, *anti-CCP*, Seropositividad

Abstract

Introduction

Rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune disease from which relationships have been described between severity and the presence of autoantibodies such as *rheumatoid factor* (RF) or *anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* (*anti-CCP*). *Anti-carbamylated protein* (*anti-CarP*) have been considered a new biomarker for diagnosing rheumatoid arthritis, especially for individuals seronegative for RF and *anti-CCP*.

Aim

To analyse the relationship between serum levels of *anti-CarP* antibodies and the serological profile of the *rheumatoid factor* and *anti-CCP* in individuals with rheumatoid arthritis.

Material and Methods

A cross-sectional observational study that included patients diagnosed with rheumatoid arthritis as well as healthy control subjects were developed. A comprehensive clinical and analytical evaluation was conducted to gather demographic, clinical and analytical data. The ELISA method was used for determining the serological profile of each participant and the levels of antibodies against carbamylated peptides.

Results

101 patients and 98 controls were included. The patients presented significantly higher values than the controls. Significant differences were observed between high *anti-CarP* values, age, male sex, *rheumatoid factor*, and seropositive patients.

Conclusion

3% of seronegative patients for rheumatoid arthritis tested positive for *anti-CarP*, increasing the overall seropositivity rate.

Keywords

Rheumatoid arthritis, *Anti-CarP*, Rheumatoid factor, *Anti-CCP*, Seropositivity

Índice de figuras

Figura 1: Esquema sobre proceso de citrulinación. Fuente: Nakabo, S (10).....	5
Figura 2: Representación gráfica de los mecanismos patogénicos inductores de la artritis reumatoide. Fuente: Shimizu, Y (11).....	5
Figura 3: Clasificación de EULAR de las distintas fases de la artritis reumatoide. Fuente: https://mueveteconnosotros.com (41).....	6
Figura 4: Fases de la artritis reumatoide según el daño articular. Fuente: https://www.freepik.es (42)	7
Figura 5: Esquema de las principales deformidades en las articulaciones interfalángicas. Fuente: https://www.msmanual.com (43)	9
Figura 6: Jordaens, J. La familia del pintor (1622). Fuente: Museo Nacional del Prado (13)	9
Figura 7: Evolución radiográfica en la artritis reumatoide. Fuente: Aleatha D et al. (28) ..	13
Figura 8: Esquema de los mecanismos de acción de la proteína C reactiva. Fuente: Saenz-San Martín, A et al. (24)	15
Figura 9: Esquema con los cinco puntos más relevantes del factor reumatoide en la artritis reumatoide. Fuente: Traducido de Ingegnoli, F et al. (30)	19
Figura 10: Esquema sobre el proceso de carbamilación. Fuente: Nakabo, S (10)	22
Figura 11: Pirate-Plot en el que quedan representados los niveles de anti-CarP según los grupos AR y Control.....	37
Figura 14: Cor-Plot en el que se observan los niveles de correlación entre FR, anti-CCP y anti-CarP.....	38
Figura 15: Asociación observada entre los valores de anti-CarP según la edad del diagnóstico de artritis reumatoide.....	38
Figura 16: Asociación observada entre los niveles elevados de anti-CarP y el factor reumatoide	39
Figura 17: Niveles de anti-CarP según el perfil serológico en pacientes con artritis reumatoide	42

Índice de tablas

Tabla 1: Diferentes escalas de valoración radiográfica de la Artritis Reumatoide. Fuente: Sánchez Nava, D et al. (20)	14
Tabla 2: Criterios diagnósticos de artritis reumatoide según ACR en 1987. Fuente: Díaz-Rizo, V et al. (29)	17
Tabla 3: Clasificación ACR/EULAR 2010. Fuente: Díaz-Rizo, V et al. (29).....	18
Tabla 4: Media de los resultados analíticos de los diferentes marcadores serológicos entre los individuos con artritis reumatoide y los controles sanos	36
Tabla 5: Modelo de regresión lineal en el que se comparan niveles elevados de anti-CarP con la edad y el sexo de los individuos	37
Tabla 6: Modelo de regresión lineal en el que se valora significación estadística entre niveles elevados de anti-CarP, edad al diagnóstico, evolución y demás marcadores serológicos.....	39
Tabla 7: Media de los resultados analíticos entre individuos con artritis reumatoide según su seropositividad	40
Tabla 8: Modelo de regresión lineal en el que se valora la significación estadística de anti-CarP con la positividad del resto de marcadores serológicos.....	40
Tabla 9:Media y desviación estándar de los marcadores serológicos según la variable categórica de anti-CarP elevado-normal.....	41
Tabla 10:Número de pacientes con anti-CarP elevado según su positividad a factor reumatoide y anti-CCP	41
Tabla 11: Modelo de regresión logística en el que se muestra la relación de los distintos niveles de anti-CarP según la positividad del resto de autoanticuerpos	42

Índice

1. Introducción	1
1.1. Artritis Reumatoide	1
1.1.1. Epidemiología.....	1
1.1.2. Etiología	2
1.1.3. Etiopatogenia	4
1.1.4. Fases	6
1.1.5. Sintomatología.....	7
1.1.6. Diagnóstico.....	12
1.2. Autoanticuerpos.....	18
1.2.1. Factor Reumatoide.....	19
1.2.2. Anti-CCP	20
1.2.3. Anti-CarP.....	21
2. Justificación.....	26
3. Hipótesis.....	28
4. Objetivos	30
5. Material y métodos.....	32
5.1. Pacientes	32
5.1.1. Criterios de inclusión.....	32
5.1.2. Criterios de exclusión	32
5.1.3. Variables	32
5.2. Plan de trabajo	33
5.3. Estadística.....	33
6. Resultados	36
7. Discusión.....	44
8. Conclusiones	48
9. Bibliografía.....	50

1. Introducción

1.1. Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica de origen desconocido caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones que como consecuencia genera destrucción articular progresiva, deformidad e incapacidad funcional; así como otras manifestaciones extraarticulares debido a la afectación de otros órganos y sistemas (1).

1.1.1. Epidemiología

Aunque existen variaciones considerables según las distintas poblaciones, la prevalencia mundial de la artritis reumatoide oscila en el 1%. Según varios estudios en Norteamérica, estos valores oscilaban entre el 0,5 y 1,1%. Por otra parte, en Europa existe un mayor número de casos afectos entre países del norte (Alemania y Suecia con un 0,65%) y los países mediterráneos (los valores entre Francia e Italia se situaban entre el 0,19 y 0,41%) (2). A su vez, es necesario añadir las diferencias según la edad y el sexo. Con respecto a la primera, es más frecuente debutar con la enfermedad entre la cuarta y sexta décadas de la vida (1). Según el sexo, la prevalencia en los hombres oscila entre el 0,09 y 0,41%; mientras que las mujeres llegan a alcanzar el 1,54% (2).

En España, la Sociedad Española de Reumatología lanzó el estudio *EPISER* en el año 2000. En él, se analizaba la prevalencia de las enfermedades reumatológicas más relevantes. No obstante, dieciséis años después, el envejecimiento de la población, los cambios en el nivel socioeconómico y en el estilo de vida de los españoles; así como un incremento en importancia de nuevas enfermedades reumatológicas, junto con la aparición de nuevos criterios de clasificación (ACR/EULAR en 2010), generaron un incremento en el diagnóstico precoz de la artritis reumatoide; por lo que se vio necesario actualizar este estudio y comparar sus resultados con el anterior (2).

EPISER 2016 estimó una prevalencia del 0,82% de la población española, con un número comprendido entre doscientas veinte mil y cuatrocientas treinta mil personas mayores de veinte años. La edad media al diagnóstico fue de 60,48 años. El 61,5% de los casos eran mujeres; aunque en las formas más erosivas de la enfermedad, este número suele igualarse con respecto al de los hombres (1,2).

Para finalizar con el estudio, se evaluó la presencia de factores de riesgo entre los enfermos; entre los que cabe destacar el tabaquismo (43,6% no fumadores, 30,8% exfumadores y 25,6% fumadores) y el sobrepeso (53,8%) (2).

1.1.2. Etiología

A pesar de tratarse de una enfermedad de etiología desconocida, existen determinados factores de riesgo que pueden desarrollar la aparición de artritis reumatoide. Dichos factores pueden contener tanto un componente genético como ambiental (3).

1.1.2.1. Factores genéticos

En primer lugar, diversos estudios han estimado una heredabilidad aproximada del 60% para todo paciente con positividad para anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (*anti-CCP*). A su vez, el riesgo de padecimiento de la artritis reumatoide es 1,5 veces mayor en los parientes de primer grado (padres, hijos y hermanos). Se ha demostrado también que entre 12-15% de los gemelos monocigóticos son más susceptibles de desarrollar la enfermedad, mientras que entre los gemelos dicigóticos, esta cifra oscila el 3-5% (3).

Con respecto a los genes principalmente afectados, es el sistema *HLA* mediante el locus *DR* el que aporta mayor predisposición para padecer la artritis reumatoide. Según la hipótesis del “epítipo compartido”, secuencias específicas de aminoácidos, concretamente las ubicadas entre las posiciones 70 y 74 de la tercera región hipervariable, son capaces de desencadenar el mismo proceso patológico que abarca la artritis reumatoide. Cabe destacar entre estos alelos *HLA-DRB1*01* y *HLA-DRB1*04* al ser estos los más comunes entre la población española (4).

También es recalable la variedad existente entre las diferentes etnias y razas; puesto que mutaciones en genes como el de la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 (*PTPN22*), encargado de codificar la tirosin-fosfatasa (un regulador negativo de la transducción del receptor de los linfocitos T) incrementa el riesgo de padecimiento de artritis reumatoide en un 84% en etnias no asiáticas; mientras que una mutación en el gen *PADI4*, que codifica la proteína arginina deiminasa tipo IV (enzima con un papel fundamental en el proceso de citrulinación de proteínas), cuadruplica la susceptibilidad en individuos de raza asiática (5).

Este conocimiento de diversas mutaciones genéticas es fundamental para averiguar el origen de los diferentes procesos implicados en el desarrollo de la artritis reumatoide, así como para la estratificación de los individuos enfermos en función de la vía afectada (3).

1.1.2.2. Sexo

Se ha explicado en el apartado de *Epidemiología* que el 65,1% de las personas con artritis reumatoide en España son mujeres (2). Esto puede atribuirse a los efectos de las hormonas sexuales femeninas sobre el sistema inmunitario; no obstante, todavía está en estudio la influencia de estos estrógenos en el mecanismo patogénico de la enfermedad (6).

Se ha descrito también que las mujeres nulíparas son más propensas a padecer artritis reumatoide; mientras que contraer un embarazo puede constituir un factor protector para desarrollarla. Aun así, muchas debutan cerca de la mediana edad o de la menopausia (3),6).

Por otra parte, los hombres, pese a tener un inicio más tardío de la enfermedad, tienden a positivizar en marcadores como el factor reumatoide y acaparar mayor número de *anti-CCP* (3).

1.1.2.3. Inhalación de tóxicos

Al igual que en otras enfermedades, el tabaquismo es el principal factor ambiental en el padecimiento de la artritis reumatoide, no solo por sus efectos sobre el sistema inmunitario, sino por considerarse como evitable con medidas preventivas. El hábito tabáquico presenta una incidencia de 26-94% según la carga acumulada. A su vez, existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de contraer la enfermedad y el historial de consumo de tabaco (3).

Este riesgo puede estar condicionado por las diferentes modificaciones epigenéticas; ya que se ha demostrado que el tabaquismo puede generar hipometilación en determinadas regiones de ADN. De la misma forma, también se asocia con un aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias; en especial en los enfermos que cumplen el epítipo compartido y con positividad para *anti-CCP* (3).

Además del tabaco, existen otros tóxicos inorgánicos como la sílice o el cadmio que también son considerados como factores de riesgo de la artritis reumatoide (7).

1.1.2.4. Agentes microbiológicos

Existen diversos estudios que establecen una relación entre los factores anteriormente mencionados y la microbiota oral e intestinal (3).

Con respecto a la primera, se han descrito varias correlaciones entre la periodontitis y el riesgo a desarrollar artritis reumatoide. Ambas enfermedades comparten rasgos clínicos, como es la inflamación crónica y la erosión ósea. Entre las posibles etiologías de la periodontitis, se sospecha una influencia de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (8).

Por otra parte, según la microbiota intestinal, se ha llegado a demostrar una relevancia en el desarrollo de artritis reumatoide debido al descenso de la diversidad con respecto a los individuos sanos; el aumento de actinobacterias en estos pacientes; una mayor colonización de *Prevotella copri* en individuos con enfermedad temprana y una similitud entre especies y autoantígenos aislados según el epítipo compartido entre personas afectadas (9).

1.1.2.5. Medidas higiénico-dietéticas

Para finalizar con los factores de riesgo, cabe destacar que tanto los malos hábitos dietéticos como la obesidad, generan un aumento en el riesgo de artritis reumatoide. Por otro lado, la dieta mediterránea y la ingesta de alcohol son un factor protector frente al desarrollo de la enfermedad (3).

1.1.3. Etiopatogenia

En base a lo mencionado en el apartado anterior, una combinación de los factores genéticos, como son las mutaciones del gen *HLA-DRB** (epítipo compartido), el de la peptidil arginina deiminasa (*PADI*) y de la proteína tirosina fosfatasa tipo 22 (*PTPN22*); junto con una interacción con los factores ambientales, generan el proceso de conversión de la arginina en citrulina a través de la enzima peptidil arginina deiminasa (*PAD*) en presencia de calcio iónico (*Figura 1*) (10). Esta reacción afecta a una serie de proteínas diana: keratina, filagrina, fibrinógeno, α -enolasa, vimentina, histonas, colágeno tipo II y tenascina C; que actuarán como autoantígenos que serán presentados al sistema inmune a través de las células dendríticas, que mediante la interacción *CD40/CD40L* y el complejo *TCR/MHCII*, activarán los linfocitos B y T $CD4^+$. Dentro de este último grupo de células coexistirán dos vías: una a partir de citocinas como la *IL-12*, en la que los linfocitos Th1 promoverán la activación de los macrófagos mediante la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (*TNF- α*); mientras

que la segunda estará mediada por la *IL-23*, que activará los linfocitos Th17, quienes segregarán *IL-17*, *IL-1* y *TNF-α* (11).

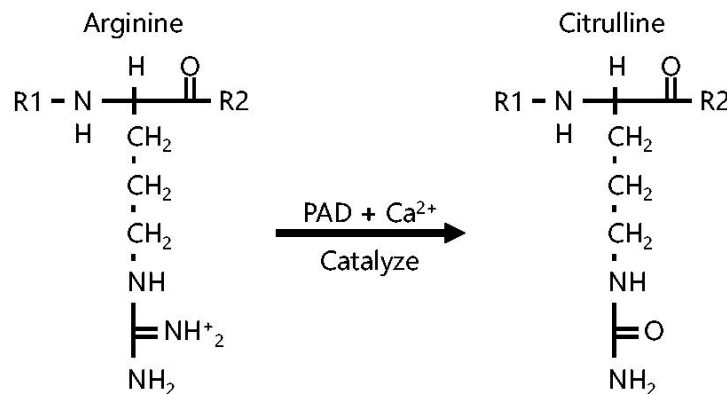


Figura 1: Esquema sobre proceso de citrulinación. Fuente: Nakabo, S (10)

Toda esta cadena de procesos alterará la función de los condrocitos, osteoclastos y fibroblastos, quienes por un proceso de señalización basado en la interacción entre el activador del receptor del factor nuclear κ -B y su respectivo ligando (*RANKL-RANK*), estimulará a los preosteoblastos e inducirá la erosión ósea (11).

Por otra parte, los autoanticuerpos, tales como los dirigidos a proteínas modificadas (*AMPA*), el factor reumatoide (*FR*), anti-peptidil arginina deiminasa-4 (*anti-PAD-4*), anti-glucosa-6-fosfato isomerasa (*anti-GPI*), anti-mutados de la vimentina citrulinada (*anti-MCV*), la anti-ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 y el *anti-B-Raf*; se unirán a los respectivos autoantígenos para formar inmunocomplejos, quienes afectados por el sistema del complemento, promoverán la formación de *pannus*, una capa inflamatoria de la membrana sinovial que conllevará a la destrucción articular (11).

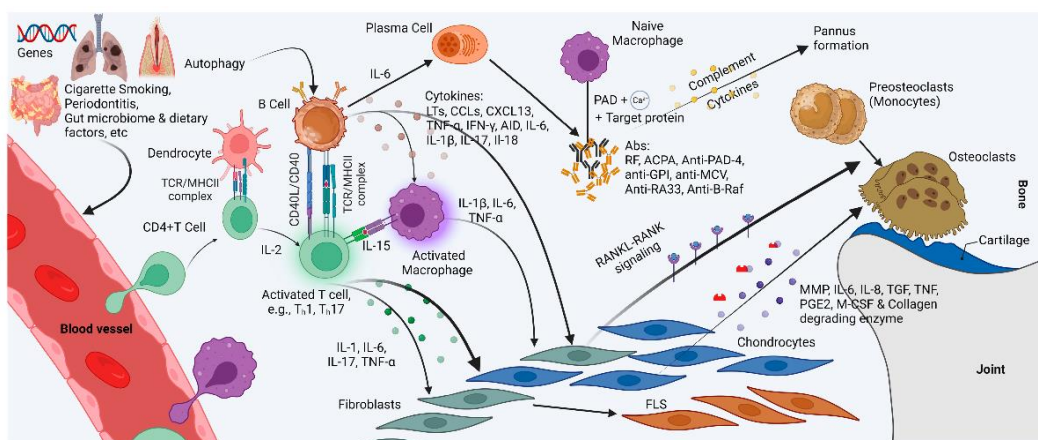


Figura 2: Representación gráfica de los mecanismos patogénicos inductores de la artritis reumatoide. Fuente: Shimizu, Y (11)

Otras moléculas también involucradas en la patogenia de la artritis reumatoide son la citidina desaminasa inducida por activación (*AID*), el ligando de quimiocina 13 con motivo *C-X-C* (*CXCL13*), quimiocinas (*CCL*), leucotrienos (*LT*), el interferón γ (*IFN-\gamma*), metaloproteinasas (*MMP*), la prostaglandina E2 (*PGE2*) y las enzimas de degradación del colágeno. Estas actúan en la activación de macrófagos, condrocitos, osteoblastos y fibroblastos, que se transforman en sinoviocitos similares a fibroblastos (*FLS*) (11).

1.1.4. Fases

La artritis reumatoide se observa como una secuencia de fenómenos que abarcan desde la susceptibilidad de padecerla debido a la presencia de factores de riesgo hasta el desarrollo completo de la enfermedad. Se distinguen conceptos como “*artritis preclínica*” (presencia de anticuerpos circulantes sin inflamación articular), “*artritis temprana*” (sinovitis sin destrucción articular) y “*artritis establecida*” (desde la destrucción condral hasta la incapacidad funcional) (3).

Por otra parte, la liga europea contra el reumatismo (EULAR) estableció seis categorías (*Figura 3*) entre las que se figuran los factores de riesgo genético, los ambientales, la autoinmunidad sistémica asociada a la artritis reumatoide, la aparición de los primeros síntomas sin artritis clínica, una artritis indiferenciada y finalmente la artritis reumatoide ya establecida (3).

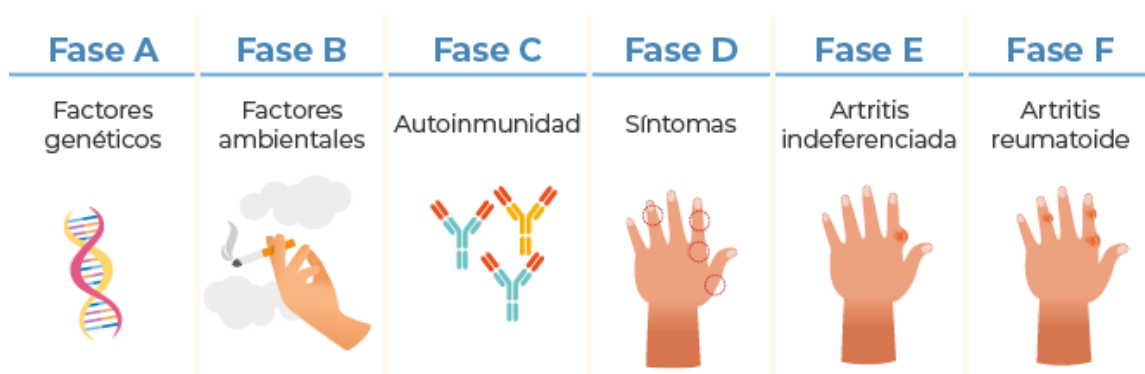


Figura 3: Clasificación de EULAR de las distintas fases de la artritis reumatoide. Fuente: <https://mueveteconnosotros.com> (41)

No obstante, cabe destacar que esta progresión no es continua, pues no todos los enfermos pasan por todos los estadios. Además, el concepto de “*artritis preclínica*” se usa exclusivamente en aquellos pacientes que hayan desarrollado por completo la enfermedad. Se debe tener en cuenta que el dolor articular, altamente prevalente en la población general, no es específico de la artritis reumatoide; por lo que no todas las artralgias evolucionan de la misma forma (3).

Otros autores establecen también una clasificación de las etapas de la artritis reumatoide según la gravedad de los síntomas articulares. Como se explica en la *Figura 4*, la primera de estas fases está marcada por una sinovitis, caracterizada por la inflamación de las articulaciones afectadas y dolor al movimiento. En ella, existe un número elevado de leucocitos en el líquido sinovial según estos llegan al lugar de inflamación, aunque no existen hallazgos de destrucción articular, se muestran evidencias de infiltrado en tejidos blandos y una ligera erosión ósea (12).

En la segunda etapa, ya considerada como artritis moderada, esta inflamación del tejido sinovial se extiende hasta afectar el espacio de la cavidad articular, que conllevará a la destrucción del cartílago seguida de un estrechamiento de la unión (12).

Por otro lado, en la tercera etapa, conocida como *artritis grave*, la formación de *pannus* en la membrana sinovial es su signo más característico. Existe una pérdida de cartílago articular que deja el hueso en exposición, por lo que se pueden captar fácilmente erosiones en pruebas radiográficas. Asimismo, comienzan a evidenciarse las deformaciones articulares (12).

Finalmente, la última de estas etapas se concibe como terminal. En ella, existe una disminución del proceso inflamatorio, pero la formación de tejido fibroso junto con la fusión de los huesos genera un cese de la función articular. A su vez, existen asociaciones con la formación de nódulos subcutáneos (12).

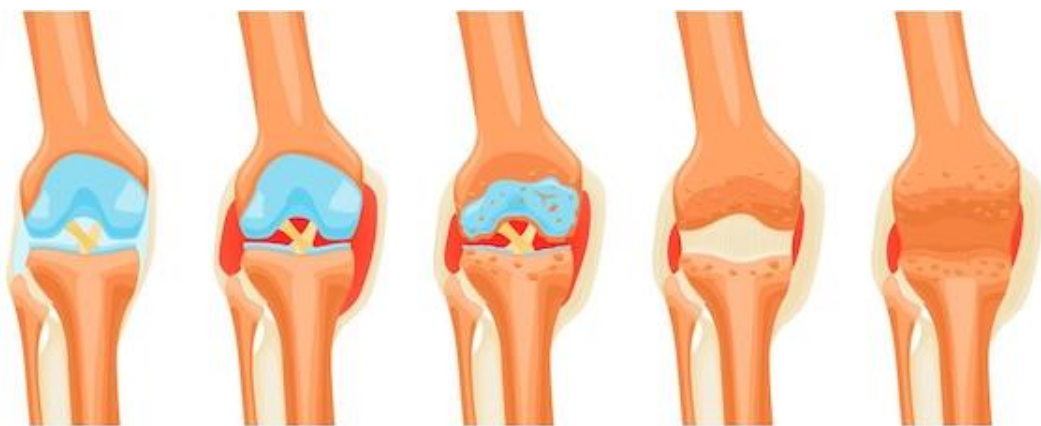


Figura 4: Fases de la artritis reumatoide según el daño articular. Fuente: <https://www.freepik.es> (42)

1.1.5. Sintomatología

Dentro de las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide, no solo destaca su afectación articular. Es frecuente que, por su condición de conectivopatía, presente una gran

cantidad de elementos semiológicos que abarquen los sistemas más importantes del organismo (1).

1.1.5.1. Articular

La artritis reumatoide consiste en una inflamación articular que tiene tendencia a manifestarse como una tenosinovitis de los flexores y extensores de los miembros superiores, con una incidencia simétrica tanto en el carpo como en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales; aunque no son exclusivas de la enfermedad, puesto que se han descrito casos en los que se ven lesionadas otras articulaciones diartrodiales. El signo más característico es el dolor y la rigidez matutina, de aparición tras al reposo nocturno y una duración aproximada de una hora. También es frecuente encontrar tumefacción y sensibilidad anormal en las articulaciones afectadas (1).

Es también observable un derrame sinovial fusiforme, junto con otros signos inflamatorios (enrojecimiento y calor local) consecuencia de la presencia de líquido o la hipertrofia de la cápsula (1).

En lo que respecta a las lesiones características de la mano, como consecuencia de la progresión de la enfermedad, se pueden apreciar subluxaciones, desviaciones cubitales de los dedos y roturas tendinosas. Asimismo, se pueden observar otras deformidades “*en ojal*” (luxación dorsal de la articulación), “*en cuello de cisne*” (flexión de las interfalángicas distales e hiperextensión de las interfalángicas proximales), (*Figura 5*) o del primer dedo en “*Z*” (aducción excesiva del primer metacarpiano, flexión metacarpofalángica e hiperextensión de la interfalángica) (1).

En artritis reumatoide evolucionada, destacan roturas tendinosas tanto de musculatura flexora como extensora debidas al engrosamiento sinovial ubicado en el dorso o en la palma. La hipertrofia de la vaina tendinosa o la presencia de un nódulo reumatoide a lo largo del tendón pueden generar lesiones como el dedo “*en resorte*”, en el cual se puede palpar un bloqueo en la extensión de la falange afectada. Otra consecuencia que acarrea la sinovitis en estas articulaciones sería el síndrome del túnel carpiano, que debido a la compresión del

nervio mediano generada por la hipertrofia de la sinovial, puede llegar a desencadenar una atrofia en la eminencia tenar (1).

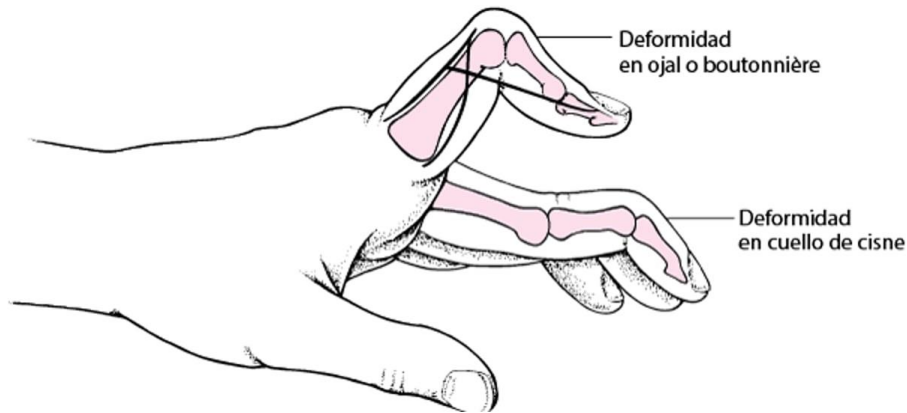


Figura 5: Esquema de las principales deformidades en las articulaciones interfalángeas. Fuente: <https://www.msmanual.com> (43)

Muchos pintores a lo largo de la Historia han plasmado diferentes afecciones en sus cuadros. En lo que respecta a la artritis reumatoide, cabe destacar Jacob Jordaens, quien en su obra *La familia del pintor* (Figura 6) refleja la presencia de sinovitis en las metacarpofalángeas e interfalángeas proximales, así como una subluxación de estas últimas en los dedos de la señora que sujeta el canasto (13).



Figura 6: Jordaens, J. *La familia del pintor* (1622). Fuente: Museo Nacional del Prado (13)

El hombro y el codo suelen inflamarse en fases más tardías de la artritis reumatoide. Aunque la tumefacción en el hombro sea difícil de apreciar por tratarse de una articulación profunda, la lesión más característica se observa a nivel del manguito de los rotadores (músculos supraespinoso, infraespinoso, subescapular y redondo menor) debido a una subluxación en la articulación glenohumeral (1).

Por otra parte, en los miembros inferiores la clínica predomina especialmente en el pie. Es el tobillo la articulación que más frecuentemente se ve afectada; sin embargo, las primeras erosiones suelen aparecer en el antepié. Las principales deformaciones son luxaciones de las cabezas de los metatarsianos: *hallux valgus* y dedos “*en martillo*”. Como consecuencia de ellas, los pacientes presentan alteraciones en el apoyo natural del pie. Los nódulos reumatoideos pueden afectar hasta su rotura a los tendones del tibial anterior, peroneo profundo y del calcáneo (1).

En fases más tardías, la rodilla puede estar afectada por la artritis reumatoide. El dolor y el derrame sinovial resulta muy aparente y accesible para su evacuación. La presión a la que se ve sometida puede desencadenar una evaginación posterior de la membrana conocida como *quiste de Baker*. Una rotura de esta lesión puede derramar el líquido a lo largo de la porción posterior de la pierna y generar un cuadro similar a una tromboflebitis (1).

La afectación de la cadera solo se aplica en un 20% de los casos. Su presentación clínica consiste en un dolor referido a ingle, muslo e incluso a rodilla.

Otra articulación alterada por la artritis reumatoide, aunque con menos frecuencia, es la articulación atloaxoidea, que presenta riesgo de luxación, un cuadro asociado a un mal pronóstico y de difícil solución. Puede acarrear como consecuencia sintomatología neurológica debido a la compresión medular (1).

1.1.5.2. Extraarticular

A lo largo de la evolución de la artritis reumatoide, existe una serie de manifestaciones que pueden implicar la totalidad del organismo. En primer lugar, destaca una afectación del estado general caracterizada por malestar, febrícula, pérdida moderada de peso y mayor susceptibilidad a contraer infecciones (1).

Los nódulos reumatoides tienen una frecuencia de aparición del 30% y una tendencia de desarrollo en zonas de presión: sacro, antebrazo, codo, tobillo y espesor de los grandes tendones y vainas tendinosas de los flexores. A diferencia de los que se presentan en la artrosis, estos consisten en una tumefacción blanda y fluctuante. En muchas ocasiones en las que ambas enfermedades suelen coexistir, los nódulos de diferentes durezas pueden generar confusión a la hora de establecer un diagnóstico clínico (1).

La afectación del sistema cardiovascular se considera como una de las principales causas de muerte en la artritis reumatoide. Estas incluyen aterosclerosis acelerada, insuficiencia cardíaca, pericarditis (que puede derivar en un taponamiento cardíaco o en la apertura de una ventana pericárdica), miocarditis, endocarditis (que puede desencadenar una estenosis aórtica) y amiloidosis (14).

Es posible que los enfermos de artritis reumatoide desarrollen también un síndrome de Sjögren secundario. Este se caracteriza principalmente por una queratoconjuntivitis seca, seguida de una hipofunción salivar, fenómeno de Raynaud, parestesias, tos acompañada de disnea, acidosis tubular renal distal, vasculitis cutánea leucocitoclástica, tiroiditis autoinmune o cirrosis biliar primaria (15).

Las manifestaciones respiratorias se pueden presentar de diversas formas. La más frecuente es una enfermedad pulmonar intersticial, presentada como una neumonía intersticial de carácter usual, inespecífica organizativa o linfocítica. También es posible observar otros signos de carácter obstructivo, como una bronquiolitis folicular, bronquiectasias artritis cricoaritenoides, junto con nódulos reumatoideos respiratorios. La pleura suele tener una menor frecuencia de afectación; sin embargo, existen varios casos de artritis reumatoide con pleuritis, efusión pleural, neumotórax y empiema. En línea con la incidencia sobre la vascularización pulmonar, destacan manifestaciones como la hipertensión pulmonar, y la neumoconiosis reumatoide, también conocida como síndrome de Caplan (16).

Con respecto a la afectación renal, las manifestaciones destacadas suelen ser una glomerulonefritis mesangial, que cursa de una forma leve y con poca asociación a la insuficiencia renal en pacientes con alguna nefropatía conocida y una larga duración de la enfermedad; la glomerulonefritis membranosa, debida principalmente al depósito de inmunocomplejos en pacientes con la enfermedad temprana; la glomerulonefritis asociada a la inmunoglobulina A, cuya prevalencia es similar a la de la población general; y una amiloidosis secundaria en individuos con artritis reumatoide tardía (17).

Por otra parte, se ha estimado que un 20% de los pacientes con artritis reumatoide pueden desarrollar neuropatías tanto sensitivo-distales como sensitivo-motoras o mononeuritis múltiples; todo ello debido a la vasculitis de los vasos nerviosos, que genera isquemia vascular, degeneración axonal y desmielinización neuronal.

Como se ha mencionado en la sintomatología articular, la compresión debida a la hipertrofia de la membrana sinovial puede generar dolor, parestesias y daño neuronal; clínica que se ve manifestada en síndromes como el de los túneles carpiano y tarsiano, junto con el neuroma de Morton. Estos efectos compresivos pueden aplicarse en la articulación atlanto-axoidea y llegar a desarrollar una mielopatía cervical caracterizada por un dolor de cuello, déficits sensitivos, parálisis en los pares craneales inferiores y ataques isquémicos transitorios. Asimismo, la incidencia de la artritis reumatoide sobre el sistema nervioso central puede desarrollar meningitis, caracterizada por una cefalea, convulsiones, sordera, alteraciones del habla, hemiparesia y deterioro cognitivo (18).

Además de la queratoconjuntivitis sérica que caracteriza al síndrome de Sjögren, esto puede presentar exacerbaciones como el desarrollo de una conjuntivitis crónica o úlceras corneales. Otras manifestaciones oftalmológicas son epiescleritis, escleritis y queratitis ulcerosa (18).

Para finalizar con las manifestaciones extraarticulares, la vasculitis reumatoide es la menos prevalente todas, pero la que mayor comorbilidad asocia. Esta afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Sus síntomas más destacados pueden abarcar infartos digitales, úlceras no cicatriciales, púrpura palpable, eritema maculopapular o nodular inespecífico, ampollas hemorrágicas, *livedo reticularis* y gangrena digital, entre los anteriormente mencionados (19).

1.1.6. Diagnóstico

Como se ha descrito en los apartados anteriores, los rasgos clínicos más característicos en la artritis reumatoide comprenden una artralgia inflamatoria acompañada de rigidez matutina de una hora de duración, aumento de temperatura e impotencia funcional simétrica de varias articulaciones, signo conocido como reumatismo palindrómico. Al considerarse en muchas ocasiones como un cuadro inconcluyente, es necesario buscar otros elementos de apoyo para realizar un diagnóstico certero (1).

1.1.6.1. Radiología

Al tratarse de una enfermedad individualizada, los hallazgos radiológicos de la artritis reumatoide se basan en un análisis de las articulaciones con mayor frecuencia de afectación: metacarpofalángicas, metatarsofalángicas, e interfalángicas proximales (20).

Los signos radiológicos más característicos son: inflamación de tejidos blandos (presente en la artritis temprana y difícilmente identificable mediante radiografía), en la que se puede observar una clara sinovitis e hiperemia; osteoporosis generalizada y periarticular (identificables en radiografía) como consecuencia de la activación de los osteoclastos en las articulaciones por disminución en la microcirculación; quistes subcondrales, debidos a la extensión del *pannus* en la unión osteocondral, que genera el paso de líquido y formación de una cavidad; disminución del espacio articular (primer indicador de artritis avanzada), generada por la destrucción del cartílago y la formación de tejido fibroso; y erosiones óseas, pequeñas soluciones de la continuidad cortical debidas a la destrucción condral, que tras dejar libre el hueso subyacente, conlleva a la destrucción de la articulación (20).

Como hallazgos radiológicos tardíos, destacan erosiones grandes, mutilación y destrucción de tejidos blandos. Todo esto lleva a la subluxación o luxación completa y anquilosis de la articulación. En la *Figura 7* se observa la evolución de estas lesiones en las articulaciones carporradales, carpometacarpales, metacarpofalángicas e interfalángicas (20).

A lo largo de los últimos años del siglo XX, distintos autores desarrollaron métodos de



Figura 7: Evolución radiográfica en la artritis reumatoide. Fuente: Aleatha D et al. (28)

evaluación radiológica, en los que se realiza una valoración global o una más centrada en articulaciones individuales. Al no existir un único método aceptado de forma universal, todos estos han sufrido modificaciones con tal de mejorar su calidad (21).

Las principales articulaciones incluidas en estos sistemas de evaluación son las más frecuentemente implicadas en la artritis reumatoide: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, interfalángica del primer dedo, carpos y metatarsofalángicas. De la misma forma, se han descartado otras por afectación infrecuente.

Estos métodos utilizados son: *Sharp* (1985), *Genant* (1998), *Sharp/Van der Heijde* (1989), *Scott/Larsen* (1995), *Simple Erosion Narrowing Score* (1999) y *Short Erosion Scale* (2000). En ellos se valoran rasgos como la disminución del espacio articular (DEA), la presencia y gravedad de las erosiones óseas, la osteopenia, la inflamación de los tejidos blandos (ITB), la subluxación de las articulaciones, la presencia de anquilosis y quistes reumatoideos. La *Tabla 1* recoge qué signos son valorados (en verde) en función de las escalas correspondientes (21).

Tabla 1: Diferentes escalas de valoración radiográfica de la Artritis Reumatoide. Fuente: Sánchez Nava, D et al. (20)

Escala	DEA	Erosiones	Osteopenia	ITB	Subluxación	Anquilosis	Quistes
Sharp (1985)	Green	Green	Red	Red	Red	Green	Green
Sharp/Van der Heijde (1989)	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Red
Genant (1998)	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Red
Scott/Larsen (1995)	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
SENS (1999)	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Red
SES (2000)	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red

1.1.6.2. Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio implican tanto análisis de sangre como de líquido sinovial. En ellos, se espera encontrar diferentes hallazgos referentes al hemograma y la bioquímica.

En un 25% de los casos es posible encontrar en el hemograma una anemia reumatoide. Esta tiene un carácter normocítico y normocrómico, aunque se ha visto que también puede ser microcítica, arregenerativa y puede ir acompañada de trombocitosis. Se contemplan niveles séricos de transferrina bajos, con un índice de saturación de la transferrina disminuido y la ferritina en rango normal o incluso alto (22).

Por otra parte, cabe destacar un aumento de los reactantes de fase aguda, proteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado que se ven alteradas tras cualquier proceso que

implique inflamación. Las más frecuentes implicadas en el desarrollo de la artritis reumatoide son la Proteína C reactiva (PCR), la calprotectina sérica, la α -1-antitripsina, α -1-glucoproteína ácida, la haptoglobina, el fibrinógeno, las fracciones C3 y C4 del complemento y la ceruloplasmina, entre otras (23).

De entre estos reactantes de fase aguda, es la proteína C reactiva uno de los más utilizados en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. Esto se debe a la influencia de citocinas como la interleucina 6, la interleucina 1- β y el factor de necrosis tumoral. Posee tanto efectos proinflamatorios como antiinflamatorios, este último es el que conforma su función biológica. Es responsable de la activación del complemento a través de la vía de las pentratexinas y favorece la opsonización de los antígenos para su posterior fagocitosis. Estos procesos quedan explicados en la *Figura 8*. Además de la artritis reumatoide, puede aparecer en una variedad de patologías tanto agudas como crónicas, entre las que se incluyen infecciones, traumatismos, procesos isquémicos y de necrosis, artritis, otras enfermedades autoinmunes y procesos neoplásicos (24).

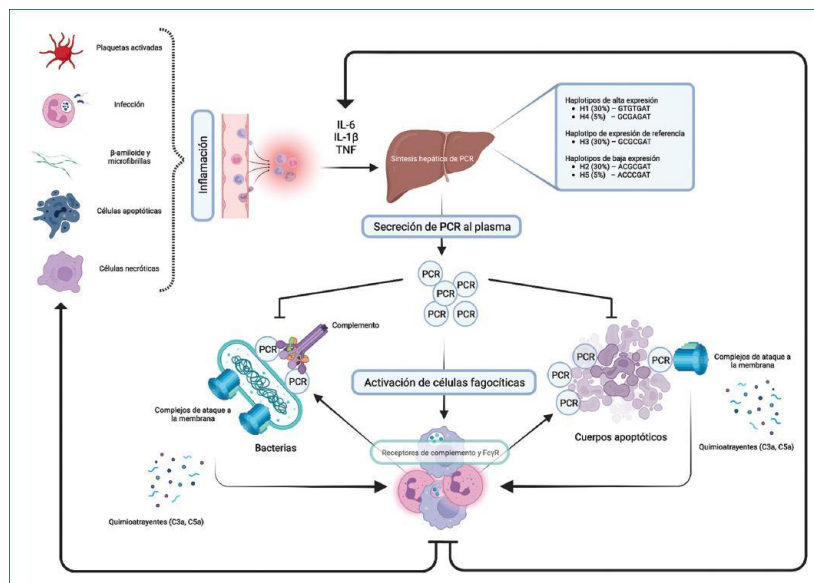


Figura 8: Esquema de los mecanismos de acción de la proteína C reactiva. Fuente: Saenz-San Martín, A et al. (24)

A pesar de no tratarse de una proteína plasmática, se ha llegado a considerar la velocidad de sedimentación globular (VSG) como un reactante de fase aguda más. Debido a la presencia de estos péptidos, se genera un cambio de carga en la superficie de los hematíes, quienes tienden a sedimentar con una mayor rapidez. Es por esto lo que resulta ser un método

indirecto para valorar procesos inflamatorios sistémicos. Es considerado junto con la determinación de la viscosidad del plasma como el marcador más rápido dentro de estos reactantes de fase aguda (25).

A su vez, existe una disminución de otro grupo de proteínas plasmáticas, conocidas como reactantes de fase negativa. Los más importantes son la prealbúmina, la albúmina y la transferrina (23).

Se han descrito también métodos para detectar la presencia de autoanticuerpos en la serología. Los grupos más utilizados en el laboratorio son: el factor reumatoide (*FR*), presente en el 50% de los individuos al inicio de la enfermedad y un 85% en los dos primeros años; los anticuerpos contra proteínas modificadas (*AMPA*), entre los que se encuentran los anticuerpos frente al péptido cíclico citrulinado (*anti-CCP*), los anticuerpos frente a proteínas carbamiladas (*anti-CarP*), los anti-peptidilarginin deiminasa 4 (*anti-PADI4*) y los anticuerpos contra el fibrinógeno citrulinado; y los anticuerpos antinucleares, positivos entre un 20 y un 30% de los individuos (26).

Tanto el factor reumatoide como dos de los anticuerpos anti-proteínas modificadas mencionados (*anti-CCP* y *anti-CarP*) serán tratados con mayor profundidad en los siguientes apartados.

Otro medio analizado en el laboratorio es el líquido sinovial. De él se examina tanto la presencia de microcristales (con el fin de descartar artritis microcristalinas) como la celularidad. Se ha descrito una leucocitosis comprendida entre 2000 y 50000 células/mL con un predominio de neutrófilos. Destacan también unos niveles de glucosa bajos, pero no por debajo de la mitad del valor plasmático (27).

1.1.6.3. Criterios

Tanto el diagnóstico y tratamiento tempranos de la artritis reumatoide consiguen frenar la progresión del daño articular en un 90% de los casos, por lo que urge la necesidad de establecer unos criterios de clasificación diagnóstica que recoja tanto los parámetros clínicos, como analíticos, como radiológicos (28).

Los primeros criterios fueron publicados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1987. En ellos, se incluían manifestaciones como la rigidez, artritis en tres o más grupos de articulaciones, presencia de artritis en las manos, reumatismo palindrómico y

nódulos reumatoideos; afectación radiológica y positividad ante el factor reumatoide. La presencia de cada uno de estos valores suponía un punto. La puntuación máxima era de siete y se consideraba diagnóstico de artritis reumatoide si se reunía un número mayor o igual a cuatro puntos. Todos estos valores quedan resumidos en la *Tabla 2* (29).

Tabla 2: Criterios diagnósticos de artritis reumatoide según ACR en 1987. Fuente: Díaz-Rizo, V et al. (29)

<i>CRITERIOS</i>	<i>PUNTUACIÓN</i>
<i>Rigidez matutina</i>	1
<i>Artritis ≥ 3 articulaciones</i>	1
<i>Artritis en manos</i>	1
<i>Reumatismo palindrómico</i>	1
<i>Nódulos reumatoideos</i>	1
<i>Hallazgos radiológicos</i>	1
<i>FR positivo</i>	1
<i>TOTAL</i>	7

No obstante, la baja sensibilidad y especificidad de estos criterios ha visto necesaria una búsqueda de nuevos marcadores serológicos, como sería el caso de los anticuerpos frente al péptido cíclico citrulinado (*anti-CCP*). Esto conllevó a una renovación de los criterios descritos en el año 1987. El *Colegio Americano de Reumatología*, esta vez acompañado de la *Liga Europea contra el Reumatismo* (EULAR), estableció en el año 2010 nuevos criterios para el diagnóstico de la artritis reumatoide. Aunque no se consiguió aumentar la especificidad, la sensibilidad aumentó en un 11% (29).

Al contrario que en los criterios de 1987, la clasificación de 2010 únicamente precisa de una articulación afectada para ser incluida en el sistema de puntuación. El daño articular observado tanto en la exploración física como en técnicas de radiodiagnóstico llega a aportar hasta cinco puntos. Los autoanticuerpos proporcionan hasta dos puntos, aunque podría añadirse un tercero si los niveles de estos superan en tres unidades al límite superior de normalidad. A su vez, se tiene en cuenta la elevación de los reactantes de fase aguda, concretamente la *proteína C reactiva* y la velocidad de sedimentación globular, quienes

suman un punto cada uno. La duración de los síntomas igual o mayor a seis semanas provee el último punto de esta clasificación (28).

La puntuación máxima es de diez puntos y el diagnóstico de artritis reumatoide se confirma a partir de seis. La *Tabla 3* recoge todos los valores previamente mencionados.

Tabla 3: Clasificación ACR/EULAR 2010. Fuente: Díaz-Rizo, V et al. (29)

CRITERIOS	PUNTUACIÓN
Afectación articular	
<i>1 articulación grande</i>	0
<i>2-10 articulaciones grandes</i>	1
<i>1-3 articulaciones pequeñas</i>	2
<i>4-10 articulaciones pequeñas</i>	3
<i>>10 articulaciones pequeñas</i>	5
Serología	
<i>FR (-) y Anti-CCP (-)</i>	0
<i>FR (+) y Anti-CCP (+) ≤ 3 LSN</i>	2
<i>FR (+) Y Anti-CCP (+) >3 LSN</i>	3
Reactantes de Fase Aguda	
<i>PCR y VSG normales</i>	0
<i>PCR y VSG aumentadas</i>	1
Duración síntomas	
<i>< 6 semanas</i>	0
<i>>6 semanas</i>	1
TOTAL	10

1.2. Autoanticuerpos

Como se ha descrito en apartados anteriores, la artritis reumatoide es una enfermedad desencadenada a raíz del desarrollo de unos autoanticuerpos, que tras unirse a sus respectivos autoantígenos, generan la activación del complemento y promueven la formación de *pannus* que por ende, es responsable del daño articular (11).

Según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (*ACR*) y la Liga Europea contra el Reumatismo (*EULAR*) de 2010, tanto la presencia como la ausencia

de dos inmunoglobulinas (factor reumatoide y anti-péptido cíclico citrulinado), permite diferenciar la artritis reumatoide en dos grupos: seropositiva y seronegativa. Estas se han visto relacionadas con la destrucción articular y la afectación sistémica en la artritis reumatoide. No obstante, existen otros anticuerpos que pueden contribuir al daño tisular, como es el caso de *anti-CarP* (29).

1.2.1. Factor Reumatoide

El factor reumatoide es una inmunoglobulina descubierta en 1948 en individuos con artritis reumatoide a las que puede asociarse diversos procesos autoinmunes e infecciosos, aunque también puede estar presente en individuos sanos de entre cincuenta y setenta años. Estos anticuerpos actúan sobre determinantes antigénicos ubicados en el fragmento Fc de IgG2 e IgG3 humanas. Las pruebas suelen ir dirigidas hacia el factor reumatoide IgM, aunque se ha detectado la presencia de IgG, IgA e IgE en un 52% de los pacientes (30).

El interés por conocer el valor de este marcador en la artritis reumatoide queda resumido en cinco puntos, plasmados en la *Figura 9*.

El primero: su utilidad diagnóstica. Es el marcador serológico más empleado. Cuenta con

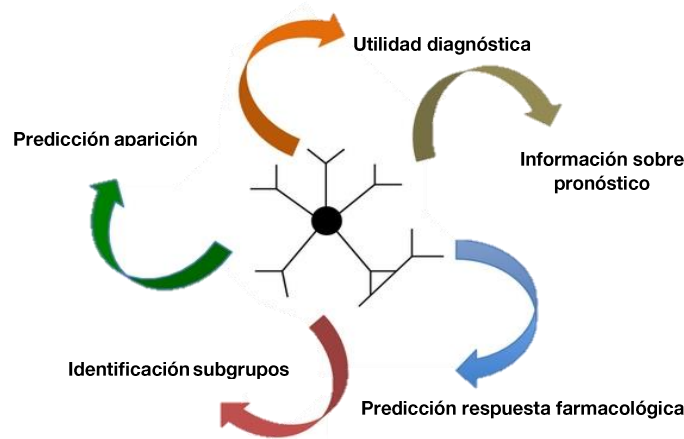


Figura 9: Esquema con los cinco puntos más relevantes del factor reumatoide en la artritis reumatoide. Fuente: Traducido de Ingegnoli, F et al. (30)

una sensibilidad entre el 60 y 90% y una especificidad del 85%. No obstante, su positividad no es patognomónica y su negatividad no excluye la presencia de enfermedad. Su combinación con otros anticuerpos como el anti-péptido cíclico citrulinado (*anti-CCP*) reduce la sensibilidad, pero potencia la especificidad (30).

El segundo punto trata sobre su capacidad para predecir la aparición de la artritis reumatoide, puesto que la detección tanto de *IgM-FR*, *IgG-FR* como de *IgA-FR* suele aparecer hasta años antes del desarrollo de síntomas (30).

El tercero muestra el papel de estos anticuerpos en el pronóstico de la artritis reumatoide, ya que los tratamientos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (*FAMEs*) y otros biológicos clásicos disminuyen la concentración del factor reumatoide, el cual establece una relación directamente proporcional con la actividad clínica de esta conectivopatía (30).

En línea con esto, el cuarto punto evalúa la respuesta al tratamiento, pues si los títulos de factor reumatoide continúan elevados a pesar de la aplicación de *FAMEs* u otros anticuerpos monoclonales, la efectividad será escasa o nula. De la misma forma, un descenso de niveles de estos anticuerpos puede suponer una buena respuesta a la medicación (30).

Finalmente, el quinto punto correspondería con la identificación de dos subgrupos de pacientes de artritis reumatoide: seropositivos y seronegativos. Distinguidos en función de la presencia o ausencia, no solo del factor reumatoide sino del anti-péptido cíclico citrulinado (30).

1.2.2. Anti-CCP

Como se ha explicado en el apartado correspondiente con la etiopatogenia de la artritis reumatoide, la citrulinación consiste en una reacción química en la que, ante la presencia de altas concentraciones de calcio, un residuo de peptidilarginina cargado positivamente se transforme en una peptidilcitrulina a partir de la acción de peptidilarginindeiminasa (*PAD*). Se conocen hasta seis isotipos de esta enzima, los más involucrados en las células inflamatorias son *PAD-2* y *PAD-4*. Estos son capaces de citrulinar la mayor parte de las proteínas presentes en la membrana sinovial, por lo que promueven la activación de inmunocomplejos a partir de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (*anti-CCP*) (31).

El epítipo compartido influye en el desarrollo de estos anticuerpos, puesto que se ha demostrado que, aunque diferentes mutaciones del *HLA-DR* puedan desencadenar el mismo proceso inflamatorio, es el *HLA-DRβ1* el que ha solido generar positividad en *anti-CCP*. De

la misma manera, efectos de factores ambientales como el tabaquismo también ha promovido a la manifestación de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (31).

A pesar de su papel en la patogenia de la artritis reumatoide, los anticuerpos anti-péptidos citrulinados poseen una sensibilidad de un 75% para la enfermedad establecida; mientras que para la temprana, el valor oscila el 61% inferior a la del factor reumatoide; sin embargo, la especificidad ronda el 94%, es por esto por lo que también es utilizado como marcador serológico (31).

Al igual que el factor reumatoide, ha habido estudios que han demostrado la aparición de los anticuerpos anti-péptido citrulinado hasta catorce años previos al desarrollo de los síntomas, quienes se someten a un incremento según pasa el tiempo. A su vez, también se asocia la presencia de *anti-CCP* a la erosión articular, por lo que es un marcador clave para la valoración del daño en el seguimiento radiológico en la artritis temprana (31).

Por otra parte, el anti-péptido cíclico citrulinado no tiene ninguna relación proporcional entre su presencia y la respuesta a los fármacos. Se han llevado a cabo varios estudios en los que los resultados han llegado a ser contradictorios. Esto podría explicarse al tener en cuenta la presencia de estos anticuerpos en la membrana sinovial, puesto que una vez ha finalizado el tratamiento, tienen tendencia a incrementar (31).

1.2.3. Anti-CarP

Los siguientes autoanticuerpos contra proteínas modificadas más investigados después del anti-péptido cíclico citrulinado son los anticarbamilados. Como se explicará en el siguiente punto, son inmunoglobulinas dirigidas a antígenos similares a los de *anti-CCP*, como es el caso del fibrinógeno, vimentina, α -enolasa y proteína regulada por glucosa 78 kDa (*GRP78/BIP*). Sin embargo, no está demostrada que exista una reactividad cruzada entre ambos tipos de proteínas, puesto que los mecanismos de formación de antígenos contienen factores comunes. Pese a ello, consiguieron establecer la albúmina y la α -1-antitripsina como antígeno específico de *anti-CarP* (10).

Los primeros anticuerpos detectados fueron IgG e IgA *anti-CarP* en enfermos de artritis reumatoide. Diversos estudios demostraron que todos los subtipos de estos anticarbamilados, incluidos IgM, eran detectables; por lo que los antígenos siguen una presentación continua.

Se ha de destacar que no siguen una avidéz como la de cualquier inmunoglobulina contra patógenos exógenos, pues no va ligada al cambio de clase entre un anticuerpo y otro (10).

1.2.3.1. Proceso de carbamilación

La carbamilación es un proceso por el cual la lisina, por la acción de un resto carbamilo (CO-NH₂) se transforma de forma irreversible en homocitrulina. Este reactante puede surgir a raíz de dos vías. O bien por una insuficiencia renal, en la que exceso de urea mantiene una reacción de equilibrio con un cianato (CNO⁻), o bien puede haber sido adquirido en forma de tiocianato (SCN⁻) a partir del tabaco y la dieta. Esta molécula es catalizada por la mieloperoxidasa (MPO), presente en las neutrófilos y monocitos, y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂); por lo que el proceso se genera en un ámbito inflamatorio. La *Figura 10* representa de forma esquemática esta reacción (10).

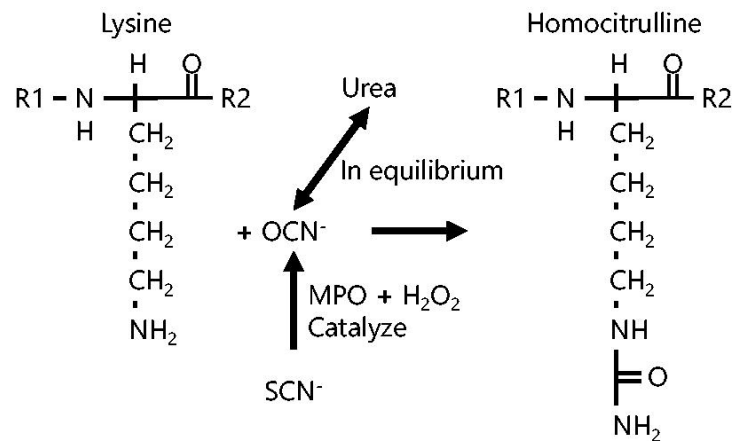


Figura 10: Esquema sobre el proceso de carbamilación. Fuente: Nakabo, S (10)

La carbamilación suele ocurrir de forma fisiológica en nuestro metabolismo; sin embargo, la repetición constante de este proceso puede promover al desarrollo de diversas patologías divididas en tres niveles: molecular, celular y sistémico (3).

Con respecto al primer nivel, se observa una disminución de la actividad enzimática y hormonal; con respecto al segundo, la afectación celular puede frenar el desarrollo de diversas funciones. Finalmente, en el nivel sistémico pueden desarrollarse patologías como enfermedad renal crónica, cataratas, eventos cardiovasculares y fallos neurológicos (3).

1.2.3.2. Efectos en artritis reumatoide

El origen de los anticuerpos contra péptidos carbamilados es actualmente desconocido. Debido a la similitud estructural de la homocitrulina con la citrulina, podía deducirse que la carbamilación fuera capaz de desarrollar una respuesta autoinmune (3).

Como se ha mencionado con anterioridad, en los gránulos de los neutrófilos es habitual encontrar mieloperoxidasa, una enzima que suele utilizar cianato para inhibir el metabolismo de determinadas bacterias. Se han llegado a encontrar residuos carbamilados en lugares de actividad inflamatoria en individuos con artritis reumatoide (3).

Esto se podría resumir en que la presencia de un elevado nivel de antígenos carbamilados podría estimular el sistema inmune del paciente a través de la inmunidad repetida. No obstante, no se considera posible que pueda darse este proceso sin un factor genético predisponente (3).

La prevalencia de *Anti-CarP* en los individuos con artritis reumatoide oscila entre el 20 y el 80% y se ha llegado a asociar con peores desenlaces y complicaciones. Los principales aluden a un mayor grado de erosiones óseas, de discapacidad y otras complicaciones como el riesgo cardiovascular, la osteoporosis. Asimismo, se halló positividad para anticuerpos carbamilados en sujetos fallecidos a causa de una enfermedad pulmonar intersticial (3).

Todo esto puede reflejar que los anticuerpos contra péptidos carbamilados puedan ser capaces de identificar pacientes que puedan desarrollar una comorbilidad a largo plazo en individuos que puedan presentar seronegatividad para otros marcadores serológicos (3).

2. Justificación

A pesar de los avances en el campo de la reumatología, el origen idiopático, la afectación individual de la artritis reumatoide y la falta de especificidad en su diagnóstico llevan a buscar otros marcadores serológicos que permitan de una forma más precisa establecer un diagnóstico precoz en enfermedades tan prevalentes como esta. Al considerarse *anti-CarP* como uno de los autoanticuerpos más implicados en su patogenia, es necesario realizar una investigación que permita conocer su valor diagnóstico y su correlación con las inmunoglobulinas ya empleadas.

3. Hipótesis

La artritis reumatoide se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos como el factor reumatoide, que se encuentra positivo en un 60-80% de los pacientes, y los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, que son detectados en aproximadamente un 67% de estos.

A pesar de ello, no siempre existe positividad de estos dos autoanticuerpos, por lo que la artritis reumatoide se diferencia en dos formas: seropositiva (anticuerpos positivos) y seronegativa (anticuerpos negativos). Es en estos últimos pacientes en los que podría presentarse positividad de los anticuerpos anti-proteínas carbamiladas, que también se observa en un 45% de los enfermos, lo que podría dar lugar a la reclasificación de pacientes considerados seronegativos a seropositivos.

4. Objetivos

El objetivo principal consiste en estimar la relación de los niveles séricos de autoanticuerpos anti-carbamilados con el perfil serológico de factor reumatoide y anti-péptido cíclico citrulinado en individuos con artritis reumatoide.

5. Material y métodos

Se ha realizado un estudio observacional transversal en muestras de suero de pacientes con artritis reumatoide.

5.1. Pacientes

Se han analizado muestras de suero de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide según los criterios EULAR/ACR 2010 depositadas en el Biobanco La Fe, todos procedentes del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. También se han examinado muestras de suero de controles sanos sin patología inflamatoria crónica ni historia previa de neoplasias depositadas en el Biobanco La Fe.

5.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos diagnosticados de artritis reumatoide, según los criterios de clasificación de la EULAR/ACR del 2010.
- Individuos con edad comprendida entre 18-80 años.

5.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con otras enfermedades inflamatorias solapadas o neoplásicas conocidas.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, y se efectuó según los principios y recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Todos los datos personales y clínicos de los pacientes incluidos han sido protegidos según la normativa vigente. Todos los datos han sido incluidos en una base de datos en formato *Access*, que se diseñó expresamente para este proyecto.

Se recogerán de la historia clínica del individuo variables demográficas, clínicas y analíticas correspondientes a la fecha de donación de la muestra biológica.

5.1.3. Variables

- **Variables demográficas**
 - Edad
 - Sexo
- **Variables clínicas**
 - Años de evolución de la artritis reumatoide
- **Variables analíticas:**
 - PCR (mg/L)

- VSG (mm/h).
- FR (U/mL)
- Anti-CCP (U/mL)
- Anti-CarP (ng/mL)

Los niveles séricos de anti-CarP se determinaron mediante métodos colorimétricos, utilizando el kit de ELISA *Human anti-CarP (anti-carbamylated protein) ELISA Kit, Cat No. EH4930, (FineTest®)*. La lectura de la absorbancia para cada una de las moléculas se realizó a través del uso de un espectrofotómetro (Halo Led 96) a una longitud de onda de 450nm.

5.2. Plan de trabajo

Se seleccionarán las muestras de suero procedentes de la colección de artritis reumatoide, cuyos individuos cumplan con los criterios de inclusión y con ningún criterio de exclusión. Se recogerán los datos correspondientes a su historia clínica electrónica en una base de datos diseñada específicamente para el presente estudio, anonimizando la identidad de los individuos cuyas muestras se han utilizado.

Se clasificarán las muestras en base a la presencia o ausencia de valores elevados de factor reumatoide y/o anticuerpo anti-péptido citrulinado. Tras la cesión de las muestras biológicas seleccionadas se procederá a la determinación de los niveles de anticuerpos anti-carbamilados en las muestras de artritis reumatoide y de controles sanos.

Una vez finalizada la recogida de se procederá al análisis estadístico de los mismos.

5.3. Estadística

Los datos obtenidos se describirán mediante la media, la mediana, la desviación típica y el primer y tercer cuartil en el caso de variables continuas y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas. De todas las determinaciones realizadas se estimarán intervalos de confianza al 95% incluyendo también intervalos de confianza para las varianzas. En el caso de analizar la relación de una variable respuesta frente a diferentes variables predictoras, se utilizarán modelos de regresión lineal multivariante en el caso de variables cuantitativas, o regresión logística multivariante en el caso de variables categóricas. Los p valores inferiores a 0,05 se considerarán estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizarán mediante el software R (versión 4.3.2).

6. Resultados

Se obtuvieron muestras de 101 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide (grupo *AR*) y de 89 de controles sanos (grupo *Control*). En la *Tabla 4*, se pueden observar las variables demográficas y de inflamación en ambos grupos. A su vez, se quiso evaluar la relación existente entre la edad y el sexo, por lo que se incluyeron estas variables en todos los modelos.

Tabla 4: Media de los resultados analíticos de los diferentes marcadores serológicos entre los individuos con artritis reumatoide y los controles sanos

<i>Variable</i>	<i>Artritis reumatoide n=101</i>	<i>Controles sanos N=89</i>
	Media (DE) / n (%)	Media (DE) / n (%)
Anti-CarP	18,39 (18,11)	8,69 (4,27)
PCR	12,55 (19,79)	1,48 (1,14)
VSG	30,92 (21,47)	10,69 (6,85)
FR	138,4 (280,01)	8,05 (4,21)
Anti-CCP	192,13 (158,56)	0,75 (1,35)
Edad	45,38 (13,17)	55,72 (11,2)
Sexo (mujer)	80 (79,21%)	60 (67,42%)

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de *anti-CarP* en los pacientes con AR respecto a los controles sanos ($P < 0,001$). Estos niveles resultaron mayores en los pacientes (*Tabla 5*) (*Figura 11 y 12*). También se observa una relación entre niveles mayores de *anti-CarP* con una mayor edad de los individuos (*Figura 13*), así como con el sexo masculino. Es por ello por lo que ambas variables se incluyeron como variables correctoras en los modelos estadísticos posteriores.

Tabla 5: Modelo de regresión lineal en el que se comparan niveles elevados de anti-CarP con la edad y el sexo de los individuos

Variabes	Estimate	Std Error	Lower 95	Upper 95	P value
(Intercept)	1,688	0,199	1,295	2,082	<0,001
Grupo-artritis reumatoide	0,499	0,1	0,302	0,697	<0,001
Edad	0,011	0,004	0,003	0,018	0,004
Sexo-mujer	-0,226	0,105	-0,432	-0,019	0,032
R Squared	0,2274				
Adj.R Squared	0,2149				

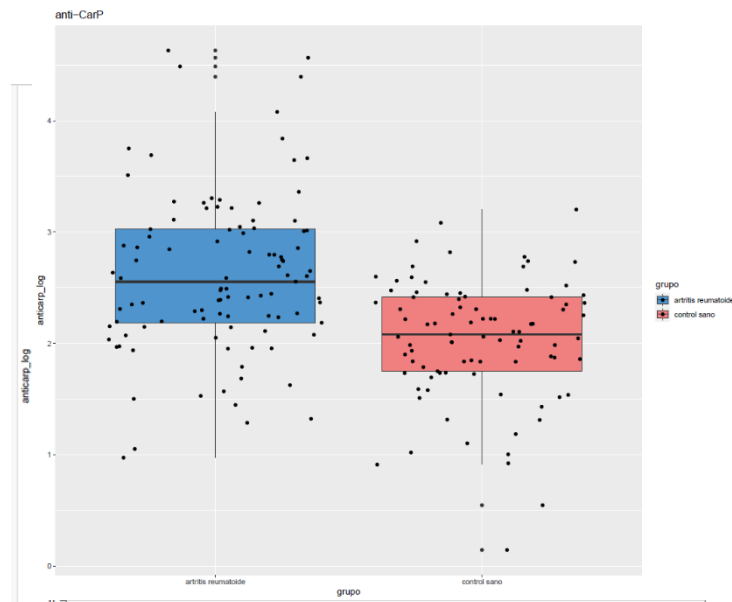


Figura 12: GG-Plot en el que se ven reflejados los valores de anti-CarP según los grupos AR y Control

Figura 13: Asociación observada en el modelo de regresión lineal múltiple entre las concentraciones de anti-CarP y la edad de los pacientes

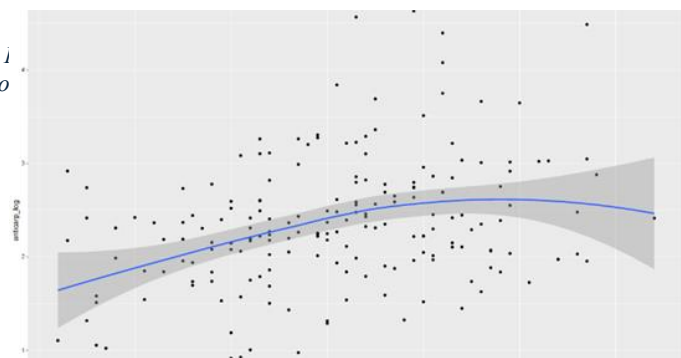


Figura 13: Asociación observada en el modelo de regresión lineal múltiple entre las concentraciones de anti-CarP y la edad de los pacientes

Posteriormente, se evaluó la existencia de una correlación entre los niveles de *anti-CarP* con respecto a los anticuerpos *anti-CCP* y el factor reumatoide. En la *Figura 14* se observa una correlación moderada entre estas tres inmunoglobulinas. Este resultado demuestra que estos no actúan de una forma totalmente independiente.

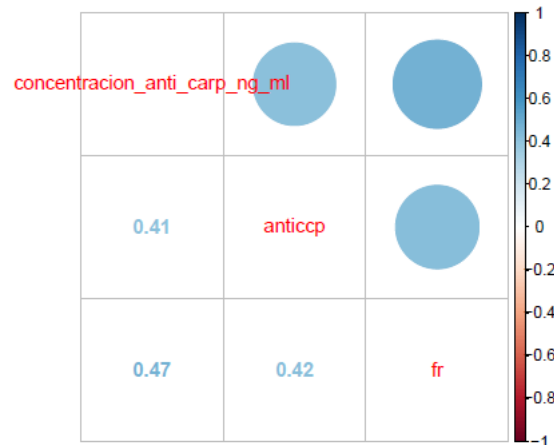


Figura 12: Cor-Plot en el que se observan los niveles de correlación entre FR, anti-CCP y anti-CarP

Se observa también una asociación estadísticamente significativa entre una mayor edad al diagnóstico ($P=0,003$) (*Figura 15*) y los niveles elevados de Factor Reumatoide ($P<0,001$) (*Figura 16*) con el incremento en los niveles de *anti-CarP* (*Tabla 6*). No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de anti-CarP y los meses de

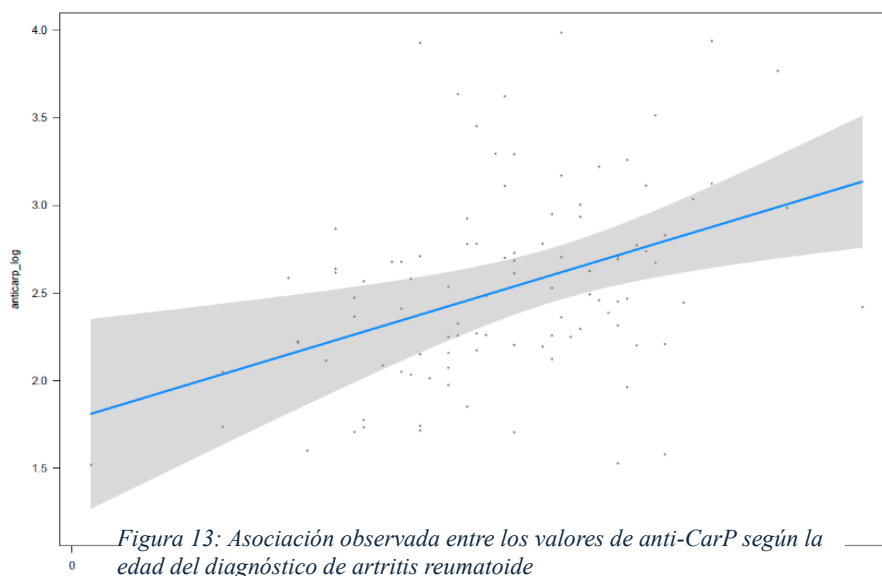


Figura 13: Asociación observada entre los valores de anti-CarP según la edad del diagnóstico de artritis reumatoide

evolución de la enfermedad, los niveles de los autoanticuerpos factor reumatoide y anti-péptido cíclico citrulinado, así como con los niveles de los reactantes de fase aguda *proteína C reactiva* y velocidad de sedimentación globular.

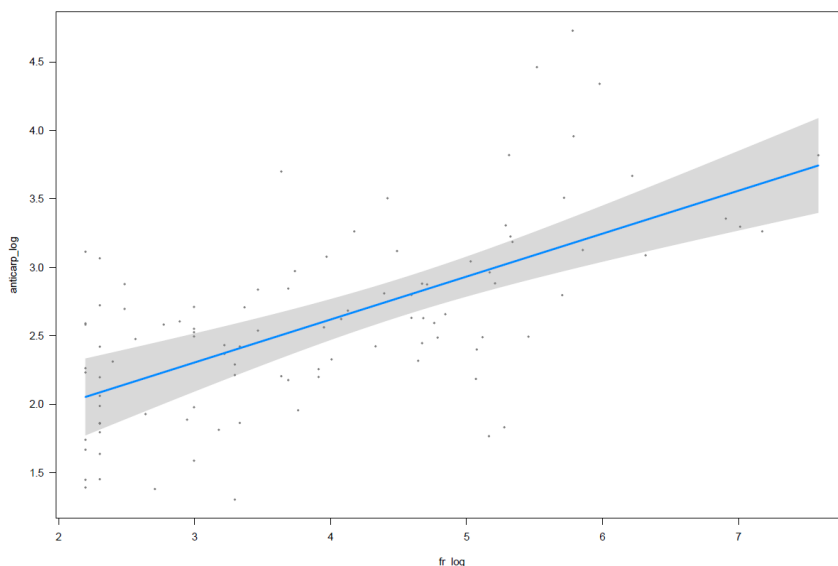


Figura 14: Asociación observada entre los niveles elevados de anti-CarP y el factor reumatoide

Tabla 6: Modelo de regresión lineal en el que se valora significación estadística entre niveles elevados de anti-CarP, edad al diagnóstico, evolución y demás marcadores serológicos

VARIABLES	Estimate	Std Error	Lower 95	Upper 95	P value
(Intercept)	0,46	0,335	-0,204	1,125	0,172
Edad al diagnóstico (años)	0,016	0,005	0,006	0,027	0,003
Evolución AR (meses)	0	0,001	-0,001	0,002	0,359
FR (log)	0,314	0,052	0,21	0,418	<0,001
Anti-CCP (log)	-0,005	0,026	-0,057	0,047	0,838
PCR (log)	0,098	0,064	-0,029	0,225	0,129
VSG (log)	-0,006	0,095	-0,195	0,182	0,946
R Squared	0,49				
Adj.R Squared	0,4575				

El grupo de pacientes se dividió en cuatro grupos según la positividad de los autoanticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados y factor reumatoide (Tabla 7): veintitrés

de ellos dieron negativo tanto en *anti-CCP* como en factor reumatoide; diez fueron únicamente positivos ante *anti-CCP*, siete ante factor reumatoide y los sesenta y uno restantes fueron clasificados como seropositivos.

Tabla 7: Media de los resultados analíticos entre individuos con artritis reumatoide según su seropositividad

Variable	FR (-) Anti-CCP (-) N=23	FR (-) Anti-CCP (+) N=10	FR (+) Anti-CCP (-) N=7	FR (+) Anti-CCP (+) N=61
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Edad	51,8 (9,33)	52,71 (15,41)	52,91 (13,29)	57,77 (9,83)
Anti-CarP	10,61 (8,33)	8,69 (3,99)	10,85 (2,45)	23,78 (21,06)
PCR	9,63 (12,49)	9,5 (8,27)	15,24 (19,34)	13,84 (23,25)
VSG	19,74 (17,66)	24,9 (13,28)	42,57 (27,09)	34,79 (21,65)
FR	11,26 (4,18)	16,2 (7,16)	77,29 (56,3)	213,38 (339,87)
Anti-CCP	1,76 (3,37)	197,9 (128,25)	2,51 (2,69)	284,72 (112,34)

Se observa una asociación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de anti-CarP en aquellos pacientes que presentan doble positividad para factor reumatoide y *anti-CCP* ($P < 0,001$) (Tabla 8).

Tabla 8: Modelo de regresión lineal en el que se valora la significación estadística de anti-CarP con la positividad del resto de marcadores serológicos

Variables	Estimate	Std Error	Lower 95	Upper 95	P value
(Intercept)	1,574	0,35	0,878	2,269	<0,001
Edad	0,012	0,006	0,001	0,023	0,036
Grupo FR- anti-CCP+	-0,047	0,235	-0,513	0,418	0,84
Grupo FR+ anti-CCP-	0,233	0,267	-0,297	0,764	0,385
Grupo FR+ anti-CCP+	0,719	0,155	0,41	1,027	<0,001
Mujer	-0,095	0,154	-0,401	0,211	0,539
R Squared	0,3106				
Adj.R Squared	0.2743				

Para clasificar a los individuos en si presentaban niveles normales o elevados de *anti-CarP*, se estableció como valor de corte el correspondiente a la media más dos veces la

desviación típica del valor de *antiCarP* obtenido en los controles sanos: 17,23ng/mL. En base a ello, 35 de los 101 pacientes presentaron niveles elevados de anti-CarP (*Tabla 9*).

Tabla 9: Media y desviación estándar de los marcadores serológicos según la variable categórica de anti-CarP elevado-normal

Variable	AR anti-CarP normal N=66	AR anti-CarP elevado N=35
	Media (DE) / n (%)	Media (DE) / n (%)
Anti-CarP	9,9 (3,7)	34,4 (23,13)
Edad	53,88 (11,44)	59,2 (9,99)
Edad diagnóstico	43,64 (14,63)	49,86 (12,08)
Meses evolución enfermedad	123,61 (139,1)	113,03 (123,26)
PCR	11,46 (21,46)	14,59 (16,27)
VSG	26,15 (21,05)	39,91 (19,52)
FR	52,21 (64)	300,91 (425,64)
Anti-CCP	149,03 (157,8)	273,4 (126,22)

Los pacientes con AR clasificados como anti-CarP elevado a su vez estaban clasificados en su mayoría como doble positivos para FR y anti-CCP (*Tabla 10*). Se encontraron pacientes con anti-CarP positivo en un 52,46% de los pacientes clasificados a su vez como seropositivos. No obstante; cabe destacar la presencia de pacientes con anti-CarP positivo, con un 13,04% en los pacientes considerados como seronegativos (*Tabla 11*).

Tabla 10: Número de pacientes con anti-CarP elevado según su positividad a factor reumatoide y anti-CCP

FR (-) Anti-CCP (-) N=23 N Anti-CarP + (%)	FR (-) Anti-CCP (+) N=10 N Anti-CarP + (%)	FR (+) Anti-CCP (-) N=7 N Anti-CarP + (%)	FR (+) Anti-CCP (+) N=61 N Anti-CarP + (%)
3 (13,04%)	0 (0%)	0 (0%)	32 (52,46%)

Se observa además una asociación estadísticamente significativa entre la positividad de *anti-CarP* en los pacientes considerados seropositivos (P=0,006) (*Figura 17 y Tabla 11*).

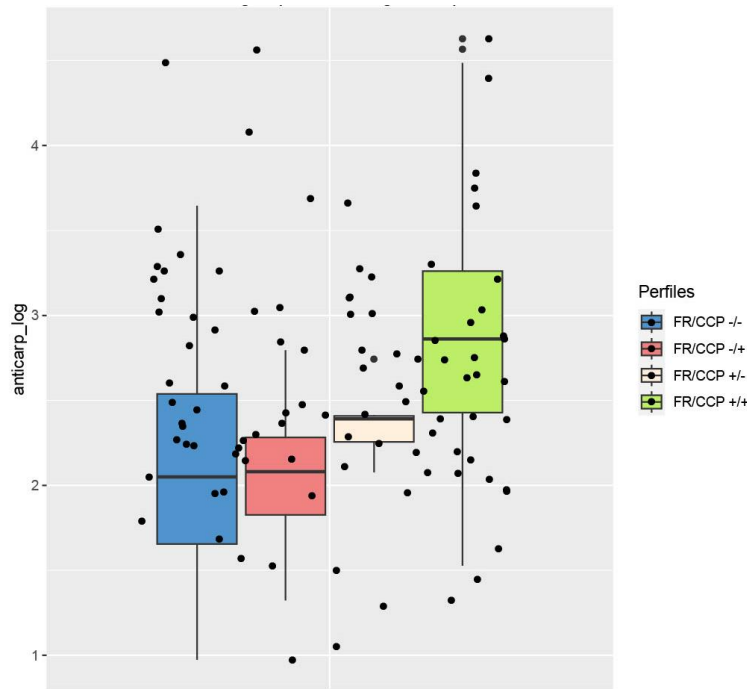


Figura 15: Niveles de anti-CarP según el perfil serológico en pacientes con artritis reumatoide

Tabla 11: Modelo de regresión logística en el que se muestra la relación de los distintos niveles de anti-CarP según la positividad del resto de autoanticuerpos

Variables	Estimate	Std Error	Exp Estimate	Lower 95	Upper 95	P value
(Intercept)	-3,535	1,558	0,029	0,001	0,526	0,023
Edad	0,036	0,024	1,037	0,99	1,089	0,133
Grupo FR-CCP+	-16,555	2036,039	0	0	3,085754 3297471 $3 \cdot 10^{35}$	0,994
Grupo FR+CCP-	-16,663	2396,882	0	0	8,206820 4453765 $4 \cdot 10^{41}$	0,994
Grupo FR+CCP+	1,863	0,682	6,446	1,9	29,886	0,006
Sexo mujer	-0,417	0,561	0,659	0,215	1,983	0,458
AIC	111,433					

7. Discusión

Hoy en día, la seropositividad de la artritis reumatoide ante los principales autoanticuerpos se ha visto limitada por la falta de sensibilidad de estos; puesto que, pese a ser considerados como un criterio diagnóstico de la enfermedad, todavía existen pacientes que podrían presentar una clínica similar, pero con la ausencia de dichos marcadores. Todo esto ha conducido a la búsqueda de nuevos autoanticuerpos, como es el caso de *anti-CarP* (32).

El presente trabajo ha tenido como principal objetivo analizar si la presencia de anticuerpos contra péptidos carbamilados puede emplearse como un marcador serológico complementario en pacientes cuyo resultado es negativo para los marcadores actualmente empleados: factor reumatoide y *anti-CCP*.

Dentro de todos los resultados destacables, los anticuerpos contra péptidos carbamilados se encuentran positivos en un 35% de los individuos que componen este estudio. Este dato puede adquirir cierto valor; puesto que hay estudios como el de Shi y sus colaboradores, quienes con la intención de valorar la especificidad de estos marcadores realizaron un estudio en el cual, con una muestra veinte veces mayor, la proporción de este parámetro oscilaba el 30% (33). Por otra parte, Raúl Castellanos refiere en su tesis doctoral del año 2021 que la prevalencia de este autoanticuerpo puede alcanzar el 80% (3). Según otros autores, como Brito y sus colaboradores, la positividad de *anti-CarP* para individuos con artritis reumatoide alcanza un máximo de 45% (34).

Existe una relación estadísticamente significativa entre la aparición de *anti-CarP* con respecto a la edad de los individuos con artritis reumatoide. Esto se podría justificar con la asociación de la carbamilación de las proteínas al envejecimiento de las personas. Estudios como el realizado por Gorisse y sus colaboradores, defendían la aparición de proteínas carbamiladas en enfermedades asociadas al envejecimiento y a la degeneración tisular asociada a la edad (35). En la misma línea, es de esperar que exista una relación directamente proporcional entre la edad al diagnóstico de artritis reumatoide y una elevación de anticarbamilados.

Otra de las variables con importante significación en el presente estudio ha sido el sexo. Como se explicó en el apartado de la epidemiología, la artritis reumatoide es una enfermedad

mayormente relacionada con el sexo femenino (6). No obstante, son los hombres los que desarrollan un peor pronóstico y mayor positividad en autoanticuerpos. Como era de esperar, la significación estadística ha sido negativa para las mujeres; por lo que es el sexo masculino en el que se ha detectado una mayor elevación de anticuerpos contra péptidos carbamilados. Diversos estudios asocian mayor susceptibilidad de comorbilidades entre varones, como es el caso del realizado por Raadsen y sus colaboradores en 2023, en el que se aprecia un riesgo de padecer un evento cardiovascular como consecuencia de la artritis reumatoide mayor en hombres que en mujeres (36).

A pesar de que la elevación de los reactantes de fase aguda se considera un criterio diagnóstico de artritis reumatoide por su papel fundamental en la detección de procesos tanto inflamatorios como infecciosos, no se han descrito estudios en los que se valore una relación estadísticamente significativa entre reactantes de fase aguda y anticuerpos contra proteínas modificadas. En el estudio realizado, no se halló ninguna asociación entre estas proteínas y *anti-CarP*. Sin embargo, un estudio realizado en 2018 reveló una asociación entre estos reactantes y el factor reumatoide (37).

El siguiente resultado por discutir es la relación estadísticamente significativa existente entre el factor reumatoide y los títulos elevados de anticuerpos contra péptidos carbamilados. Verheul y sus colaboradores admitieron que la especificidad de *anti-CarP* solo estaba justificada con la presencia de factor reumatoide (38). En la misma línea, Nelson y sus colaboradores demostraron seis años después que *anti-CarP* tiene un papel fundamental en el diagnóstico de artritis reumatoide en aquellos casos en los que los anticuerpos frente a péptidos cíclicos citrulinados son negativos (32).

A pesar de esto, ningún paciente incluido en el presente trabajo garantiza esta demostración puesto que, entre los siete individuos que obtenían este patrón serológico, ninguno ha mostrado valores elevados de *anti-CarP*. Esto puede justificar que únicamente la relación estadísticamente significativa se haya sido encontrada en los individuos seropositivos.

El resultado que conlleva al cumplimiento de la hipótesis de partida de esta investigación es la presencia de elevación de anticuerpos anti-péptidos carbamilados en un 52,46% de los seropositivos y en un 13,04% de los seronegativos (*Tabla 11*). Esto puede servir para

discriminar individuos con autoanticuerpos negativos que pueden desarrollar manifestaciones más severas de la enfermedad (3).

Estas relaciones fueron descritas en 2021 por Wu y sus colaboradores, quienes manifestaron que la verdadera función de *anti-CarP* consistía en discriminar aquellos individuos seronegativos que pueden asociar mayor clínica inflamatoria (39).

Por otra parte, la utilidad diagnóstica de anticuerpos contra proteínas carbamiladas se veía altamente reducida ante la positividad de los dos autoanticuerpos: *anti-CCP* y factor reumatoide, este primero de manera especial (40).

Los principales sesgos que haya podido haber a lo largo de esta investigación han podido ser debidos al pequeño tamaño muestral. Se ha comentado que la mayoría de los autores reconoce el papel diagnóstico de *anti-CarP* en casos negativos a anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado. En nuestro caso, al contar con tan pocos pacientes pertenecientes a este grupo, no se ha podido presentar casos y, por lo tanto, establecer una relación estadísticamente significativa.

De la misma forma, la principal aportación de este estudio ha sido la confirmación de los resultados encontrados en la revisión bibliográfica. Se recalca así que la reubicación de los pacientes de artritis reumatoide según nuevos marcadores serológicos supone un nuevo avance en el diagnóstico precoz y posterior tratamiento, no solo de artritis reumatoides, sino también de otras enfermedades reumáticas.

Finalmente, se considera necesario que futuras investigaciones enfoquen su punto de mira en nuevos autoanticuerpos contra proteínas modificadas, puesto que la positividad ante estos puede aportar nuevas consideraciones acerca del diagnóstico, como pronóstico de la artritis reumatoide.

8. Conclusiones

1. Los pacientes con artritis reumatoide presentan un nivel serológico de *anti-CarP* significativamente mayor a los controles sanos.
2. Los niveles elevados de *anti-CarP* se asocian a una mayor edad del individuo y al sexo masculino.
3. El 34,6% de los pacientes con AR presenta un perfil elevado *anti-CarP*.
4. Los niveles altos de *anti-CarP* se asocian a la elevación conjunta de factor reumatoide.
5. El 3% de los pacientes seronegativos de artritis reumatoide presentaron positividad para *anti-CarP*, elevando la tasa total de seropositividad en nuestra serie de casos del 77% al 80%.

9. Bibliografía

1. Lozano JA. Artritis reumatoide (I). Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico. *Offarm* [Internet]. 1 de septiembre de 2001 [citado 20 de abril de 2024];20(8):94-101. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-artritis-reumatoide-i-etiotopogenia-sintomatologia-13018371>
2. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep.* 9 de diciembre de 2020;10(1):21551.
3. Castellanos Moreira RA. Anticuerpos frente a péptidos carbamilados en la artritis reumatoide: Papel en el reumatismo palindrómico, la enfermedad pulmonar intersticial y la respuesta terapéutica. [Barcelona]: Universitat de Barcelona; 2021.
4. Beltrán Videla MA. Las moléculas HLA-DR que expresan alelos del epítipo compartido, favorecen la presentación de péptidos de alta afinidad derivados de proteínas en tejido y fluido sinovial de pacientes con Artritis Reumatoide. [Santiago de Chile]: Universidad de Chile; 2016.
5. Mukhtar M, Sheikh N, Batool A, Khawar MB, Fatima N, Mehmood R. Novel functional polymorphism on PADI-4 gene and its association with arthritis onset. *Saudi J Biol Sci.* febrero de 2022;29(2):1227-33.
6. Jiang LQ, Zhang RD, Musonye HA, Zhao HY, He YS, Zhao CN, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study with 223 526 participants. *RMD Open.* 9 de enero de 2024;10(1):e003338.
7. Liu H, Liu M, Qiao L, Yang Z, He Y, Bao M, et al. Association of blood cadmium levels and all-cause mortality among adults with rheumatoid arthritis: The NHANES cohort study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* mayo de 2024;83:127406.
8. Wang W, Zhou Z, Ding T, Feng S, Liu H, Liu M, et al. Capsaicin attenuates *Porphyromonas gingivalis* suppressed osteogenesis of periodontal ligament stem cells via regulating mitochondrial function and activating PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Periodontal Res.* 3 de mayo de 2024;
9. Tsetseri MN, Silman AJ, Keene DJ, Dakin SG. The role of the microbiome in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatol Adv Pract.* 12 de abril de 2023;7(2).
10. Nakabo S. Clinical and etiological meaning of anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Immunol Med.* 2 de octubre de 2018;41(4):147-53.
11. Shimizu Y, Ntege EH, Azuma C, Uehara F, Toma T, Higa K, et al. Management of Rheumatoid Arthritis: Possibilities and Challenges of Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Based Therapies. *Cells.* 21 de julio de 2023;12(14):1905.

12. Al-Rubaye AF, Kadhim MJ, Hameed IH. Rheumatoid Arthritis: History, Stages, Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. INTERNATIONAL JOURNAL OF TOXICOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL RESEARCH [Internet]. 1 de mayo de 2017;9(02). Disponible en: <https://www.myresearchjournals.com/index.php/IJTPR/article/view/9052>
13. Jordaens J. Museo Nacional del Prado. 1622 [citado 16 de mayo de 2024]. La familia del pintor. Disponible en: <https://www.museodelprado.es/coleccion/obra-de-arte/la-familia-del-pintor/01ee4803-c9cf-45a2-810c-6cac7f63d31f>
14. Sanghavi N, Ingrassia JP, Korem S, Ash J, Pan S, Wasserman A. Cardiovascular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Cardiol Rev.* 21 de marzo de 2024;32(2):146-52.
15. Balint G, Watson Buchanan W, Kean CA, Kean W, Rainsford KD. Sjögren's syndrome. *Inflammopharmacology.* 17 de febrero de 2024;32(1):37-43.
16. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* mayo de 2015;41(2):225-36.
17. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* noviembre de 2018;44(4):571-84.
18. Maiuolo J, Muscoli C, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Paone S, et al. Endothelial Dysfunction and Extra-Articular Neurological Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Biomolecules.* 10 de enero de 2021;11(1).
19. Kashyap A, Pokhrel B, Bhatta A, Aryal S, Khanal S. Vasculitis, an Early Unusual Presentation of Rheumatoid Arthritis: A Case Report. *Cureus.* 24 de enero de 2024;
20. Sánchez-Nava DA, Garay-Mora JA. Artritis reumatoide de la cabeza a los pies. Hallazgos radiológicos comunes. *Revista Anales de Radiología México.* 10 de noviembre de 2020;19(4).
21. Vargas Guerrero A, Pineda Villaseñor C. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología [Internet].* septiembre de 2006 [citado 27 de mayo de 2024];13(3):214-27. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232006000300005&lng=en.
22. Masson C. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine.* marzo de 2011;78(2):131-7.
23. Iglesias-González IM, Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Junco-Calzadilla R, Ramírez Agüera PJ, Torres López D. Reactantes de fase aguda en reumatología. *Revista Cubana de Reumatología [Internet].* abril de 2014 [citado 29 de mayo de 2024];16(1):59-62. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962014000100011&lng=es.

24. Sáenz-San Martín A, Méndez-Ocampo P, Gutiérrez-Moctezuma I, Amezcua-Guerra LM. Proteína C reactiva, aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda: una actualización para el médico. Arch Cardiol Mex. 18 de abril de 2024;94(2).
25. Merino Romero J. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. Medicina Integral [Internet]. abril de 2002 [citado 30 de mayo de 2024];39(7):325-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-utilidad-diagnostica-velocidad-sedimentacionglobular-13029997>
26. Mercado U. Artritis reumatoide, autoanticuerpos y enzimas PADs. Medicina Interna de México. junio de 2019;35(3):425-8.
27. Martínez-Castillo A, Núñez C, Cabiedes J. Análisis de líquido sinovial. Reumatol Clin. noviembre de 2010;6(6):316-21.
28. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. JAMA. 2 de octubre de 2018;320(13):1360.
29. Diaz-Rizo V, Enriquez-Luna A, Aguayo-Ruiz J. Anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP) en artritis reumatoide. Residente. 2016;11(3):105-10.
30. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors: Clinical Applications. Dis Markers. 2013;35:727-34.
31. Van Venrooij WJ, Van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP Antibody, a Marker for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis. Ann N Y Acad Sci. 19 de noviembre de 2008;1143(1):268-85.
32. Nelson HA, Novis CL, Lebiedz-Odrobina D, Nandakumar V. Performance of Anti-Carbamylated Protein Antibody Testing in the Routine Evaluation of Rheumatoid Arthritis from a Single Center. J Appl Lab Med. 1 de marzo de 2024;9(2):251-61.
33. Shi J, van Steenberg HW, van Nies JAB, Levarht EWN, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM, et al. The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis. Arthritis Res Ther. 24 de diciembre de 2015;17(1):339.
34. de Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. Advances in Rheumatology. 17 de diciembre de 2019;59(1):2.
35. Gorisse L, Pietrement C, Vuiblet V, Schmelzer CEH, Köhler M, Duca L, et al. Protein carbamylation is a hallmark of aging. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2 de febrero de 2016;113(5):1191-6.
36. Raadsen R, Hansildaar R, van Kuijk AWR, Nurmohamed MT. Male rheumatoid arthritis patients at substantially higher risk for cardiovascular mortality in comparison to women. Semin Arthritis Rheum. octubre de 2023;62:152233.
37. Hernández-Bello J, Baños-Hernández CJ, Palafox-Sánchez CA, Navarro-Zarza JE, Reyes-Castillo Z, José Francisco Muñoz Valle. Combinaciones de autoanticuerpos y

- su asociación con variables clínicas en artritis reumatoidea. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* [Internet]. 2018 [citado 21 de junio de 2024];52(1):49-60. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v52n1/v52n1a08.pdf>
38. Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM, Jones JD, Rigby WFC, Gan RW, et al. Triple Positivity for Anti-Citrullinated Protein Autoantibodies, Rheumatoid Factor, and Anti-Carbamylated Protein Antibodies Conferring High Specificity for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 16 de noviembre de 2018;70(11):1721-31.
 39. Wu CY, Yang HY, Luo SF, Lai JH. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 12 de enero de 2021;22(2):686.
 40. Amezcua-Guerra LM, Carbonell-Bobadilla N, Soto-Fajardo C, Vargas A, Batres-Marroquín AB, Vargas T, et al. Influence of anti-carbamylated protein antibodies on disease activity and joint erosions in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* [Internet]. 11 de septiembre de 2023;43(12):2245-50. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00296-023-05445-9>
 41. Anónimo. ¿Qué es la artritis reumatoide? [Internet]. [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://mueveteconnosotros.com/que-es-la-artritis-reumatoide/>
 42. Anónimo. Stages of Rheumatoid Arthritis [Internet]. [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.freepik.es/vector-gratis/infografia-realista-que-muestra-cuatro-etapas-artritis-reumatoide-ilustracion-vector-articulacion-rodilla_33771046.htm?sign-up=google
 43. Steinberg DR. Manual Merck Sharp and Dohme. 2022 [citado 16 de mayo de 2024]. Deformidad en ojal. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-de-la-mano/deformidad-en-oyal>

ASOCIACIÓN DE ANTI-CARP CON EL PERFIL SEROLÓGICO EN PACIENTES CON AR

Pacheco Jordán J¹; Grau García E²; Román Ivorra JA^{1,2}

¹Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. ²Servicio de Reumatología HUP la Fe

Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune y de etiología desconocida de la que se han descrito relaciones entre la severidad y la presencia de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) o los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP). Se ha considerado a los anticuerpos anti-proteínas carbamiladas (anti-CarP) como un nuevo biomarcador para el diagnóstico de artritis reumatoide, en especial para aquellos individuos con seronegatividad para las dos inmunoglobulinas anteriores.

Objetivos

Analizar la relación de los niveles séricos de anticuerpos anti-CarP con el perfil serológico del factor reumatoide y anti-CCP en pacientes con artritis reumatoide.

Material y Métodos

Estudio observacional transversal de pacientes con diagnóstico de AR y controles sanos (CS). Se realizó una evaluación clínica y analítica completa, obteniéndose datos demográficos, clínicos y analíticos.

Se determinó el perfil serológico de cada individuo, así como los niveles de anticuerpos *anti-CarP* mediante métodos colorimétricos.

Resultados

Se incluyeron 101 pacientes (79% mujeres) con una edad media de 45 (13) años, y 98 controles sanos (67% mujeres) con una edad media de 55 (11) años. Los pacientes presentaron valores significativamente mayores de anti-CarP que los controles sanos ($P<0,001$), así como en general los individuos de mayor edad ($P=0,004$).



En función del perfil serológico, los pacientes con doble positividad FR/anti-CCP presentaron una elevación de anti-CarP significativamente mayor al resto

Se estableció el valor de corte para los niveles altos de anti-CarP en dos veces la desviación típica del valor medio de la población control (17,23ng/mL). Se clasificaron como anti-CarP elevado a 35 pacientes, 32 de ellos englobados en el grupo de doble positividad para FR y anti-CCP ($P=0,006$), y 3 de ellos en el grupo de FR y anti-CCP negativos.

No se encontraron casos de anti-CarP elevado en aquellos pacientes con FR positivo o anti-CCP positivo solamente. También se clasificaron 3 casos de anti-CarP elevado entre los 98 CS, sin elevación de FR ni anti-CCP. de grupos ($P<0,001$).

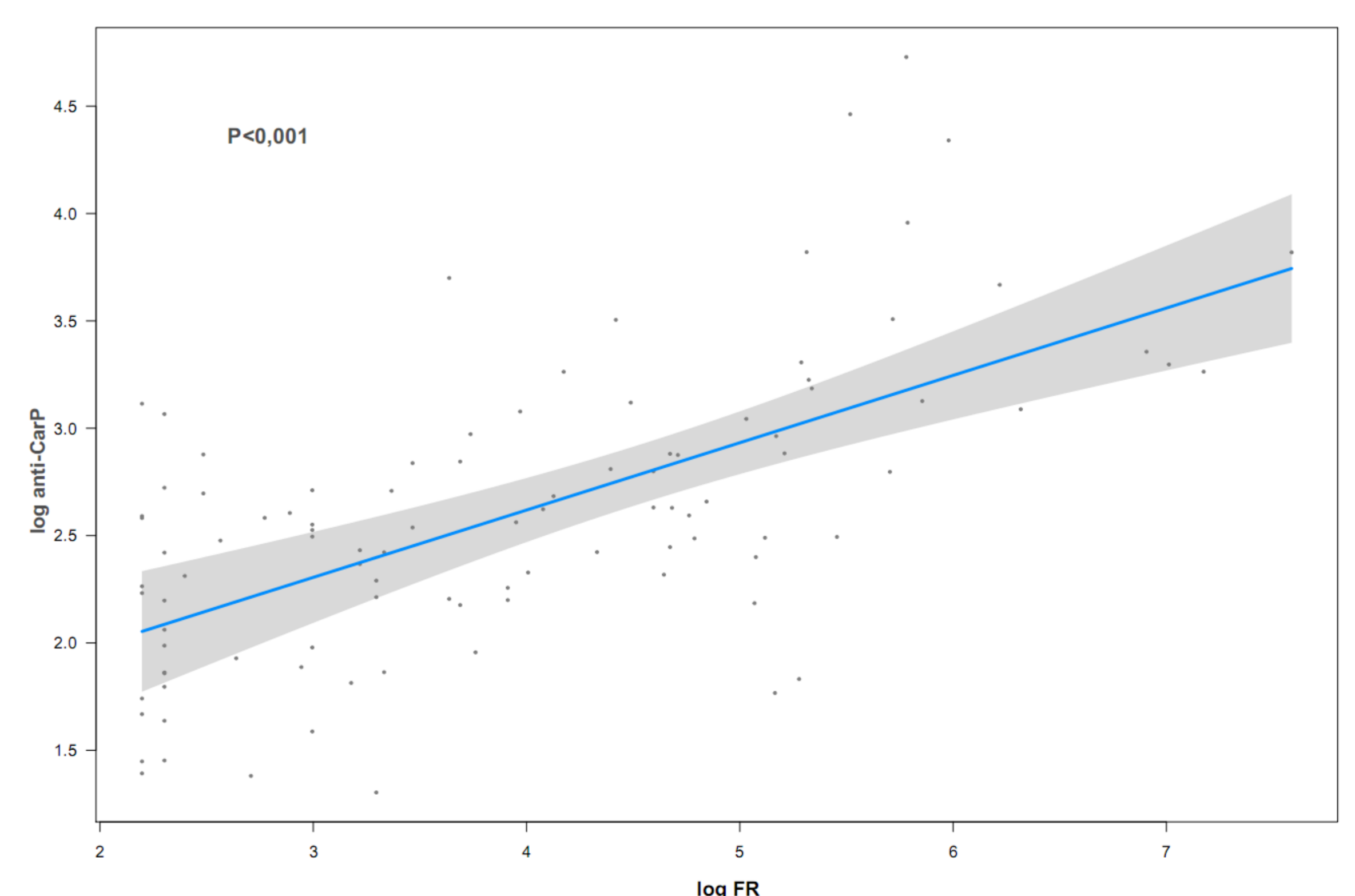
Tabla 1: Distribución de los pacientes del estudio según sus perfiles serológicos

	FR/anti-CCP (-/-) N=23	FR/anti-CCP (-/+) N=10	FR/anti-CCP (+/-) N=7	FR/anti-CCP (+/+) N=61
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
anti-CarP	10,61 (8,33)	8,69 (3,99)	10,85 (2,45)	23,78 (21,06)
FR	11,26 (4,18)	16,2 (7,16)	77,29 (56,3)	213,38 (339,87)
anti-CCP	1,76 (3,37)	197,9 (128,25)	2,51 (2,69)	284,72 (112,34)

Conclusiones

1. Los pacientes con artritis reumatoide presentan un nivel serológico de *anti-CarP* significativamente mayor a los controles sanos.
2. Los niveles elevados de *anti-CarP* se asocian a una mayor edad del individuo y al sexo masculino.
3. El 34,6% de los pacientes con AR presenta un perfil elevado *anti-CarP*.
4. Los niveles altos de *anti-CarP* se asocian a la elevación conjunta de factor reumatoide.
5. El 3% de los pacientes seronegativos de artritis reumatoide presentaron positividad para *anti-CarP*, elevando la tasa total de seropositividad en nuestra serie de casos del 77% al 80%.

Bibliografía



Al analizar los niveles de anticuerpos, se observa una asociación significativa entre niveles elevados de anti-CarP y niveles elevados de FR ($P<0,001$).

Se dividieron los pacientes en perfiles serológicos según la positividad del FR y el anti-CCP (ver tabla).