

## **Eficacia de biomarcadores en el seguimiento del tratamiento de pacientes con Artritis Reumatoide**

**Autores:** Martiatu Hendrich Maite<sup>1</sup>, Martínez Téllez Goitybell<sup>1</sup>, Sánchez Rodríguez Vicky<sup>1</sup>, Gómez Morejón Jorge Alexis<sup>2</sup>, Prada Hernández Dinorah Mariisabel<sup>2</sup>, Mataran Valdez Minerva<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Centro Nacional de Genética Medica/Inmunología, la habana, Cuba, Correo electrónico

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Reumatología/Reumatología, la habana, Cuba, Correo electrónico

### **Resumen:**

*Introducción:* La Artritis Reumatoide (AR) es la principal enfermedad músculo esquelética capaz de producir un grado importante de incapacidad funcional. El daño articular provocado por la AR se inicia de manera temprana y se ha demostrado que los tratamientos aplicados de forma precoz son más efectivos que cuando se aplican de forma tardía. Uno de los principales retos del reumatólogo es el diagnóstico precoz junto con un inicio del tratamiento rápido e intenso, así como el uso de biomarcadores eficaces para el seguimiento de los pacientes. Objetivo: Determinar la eficacia del uso de los biomarcadores factor reumatoideo (FR), anticuerpos antiqueeratina (AKA) y anticuerpos anti péptido citrulinado (ACPA) en el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de pacientes con AR. Material y método: Se realizó un estudio prospectivo. Se estudiaron 20 pacientes con diagnóstico de AR temprana sin tratamiento y a los seis meses de tratamiento con metrotexate combinado con AINE. Participaron además en el estudio 20 individuos donantes de sangre voluntarios. Los autoanticuerpos FR y ACPA se determinaron mediante ensayos comerciales de inmunoabsorción ligado a enzimas y el AKA por inmunofluorescencia indirecta. Resultados: Se observó una disminución en los títulos de anti-CCP, AKA y FR tras el tratamiento en 18 (90%) pacientes con AR y en los 2 (10%) restantes fueron positivos, mientras que los pacientes sanos fueron negativos para ambos autoanticuerpos en los dos periodos de tiempo evaluados. Conclusión: los biomarcadores FR y AKA pueden ser un complemento útil en la evaluación de la eficacia al tratamiento.

Palabras clave: artritis reumatoide, FR y AKA.

## I. INTRODUCCIÓN

La AR es una enfermedad compleja, de naturaleza autoinmune, sistémica, crónica e incurable. Tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente y origina un costo económico y social muy importante. En la mayoría de los pacientes el curso de la enfermedad es progresivo y conduce a una lesión estructural articular, deterioro funcional y una disminución de la calidad de vida.

Aunque la causa de esta enfermedad es desconocida, se ha asociado en su desarrollo a factores ambientales, endocrinos y genéticos, los cuales interactúan y llevan al desarrollo de una reacción autoinmunitaria.

El diagnóstico de la AR se ha basado principalmente en la manifestación clínica. Sin embargo, el curso altamente variable e impredecible de la enfermedad sugiere la necesidad de pruebas diagnósticas muy sensibles y específicas que ayuden a un diagnóstico y tratamiento temprano. Debido al carácter heterogéneo de la AR se han desarrollado criterios de clasificación como base para definirla.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) elaboró en 1987 unos criterios para la clasificación de la AR (ACR 1987) basados en las manifestaciones articulares, serológicas y radiológicas. Estos criterios solamente incluyen al factor reumatoide (FR) como biomarcador; éste ha constituido un elemento importante para el pronóstico de AR; sin embargo, su baja especificidad (60-80%) ha motivado la búsqueda de nuevos anticuerpos biomarcadores para detectar precozmente a los pacientes con AR, como los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados (ACPA). Debido a esta limitación, en el año 2010, el ACR, conjuntamente con la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), desarrollaron unos nuevos criterios para AR (ACR/EULAR 2010), en los cuales se incluye, además del FR, los ACPA, que tienen una mayor especificidad (95-99%) y sensibilidad (67-80%) para el diagnóstico de la AR.

Actualmente, la disponibilidad de exámenes de laboratorio para el apoyo al diagnóstico clínico de las enfermedades reumáticas se ha incrementado gracias a los avances en el entendimiento de su inmunopatogénesis, el papel de los autoanticuerpos en el desarrollo y progresión de las manifestaciones clínicas, así como los cambios en la producción de citocinas.

El seguimiento inmunológico depende de la identificación de biomarcadores que reflejen fielmente las alteraciones patológicas y clínicas de la AR y permitan no solo medir el grado de actividad de la enfermedad, sino predecir las recaídas clínicas.

El FR más común es de la clase IgM, se encuentra positivo en el 80% de los pacientes con AR que presentan manifestaciones articulares y en un 20% de los pacientes con AR juvenil y con poliartritis. Se asocia a enfermedad severa con artritis erosiva e incapacidad funcional tanto en niños como en adultos.

En años recientes, el estudio de la citrulinación (conversión del residuo arginina a citrulina) de proteínas ha adquirido gran interés debido a su participación en diversos procesos, tanto fisiológicos como patológicos.

Los primeros anticuerpos citrulinados descritos fueron factor perinuclear (FAP) y anticuerpos antiqueratina (AKA), que reaccionan con epítopes de la profilagrina y anticuerpos anti-filagrina (AFA). Estas

determinaciones presentan diversos inconvenientes metodológicos, por ejemplo sólo del 5 al 10 % de los donantes de células de mucosa bucal presentan estos gránulos de keratohialina alrededor del núcleo, la dependencia en la disponibilidad de dadores, los inconvenientes en la realización de la inmunofluorescencia (IFI) y que además mostraron alta especificidad en AR (94% aproximadamente) pero sensibilidad limitada (40–55%), son las principales razones por las cuales no son usadas rutinariamente.

Distintas observaciones indican que la presencia de anticuerpos anti-CCP en la AR se asocia al desarrollo de una enfermedad más erosiva. En el 2008 Zavala-Serna y col. demostraron que la combinación del FR IgM y anticuerpos anti-CCP tienen la capacidad de predecir la actividad erosiva y la progresión de la enfermedad.

Está bien documentado que la AR no tratada a tiempo causa pérdida del trabajo, disminuye la calidad de vida y se asocia con una muerte prematura debido ala enfermedad cardiovascular.

## II. MÉTODO

### 1. Aspectos generales del estudio

Estudio observacional analítico de Cohorte prospectivo

Los sesgos del estudio fueron controlados mediante una revisión cuidadosa mediante una revisión cuidadosa de las historias clínicas y las planillas de recolección de datos para garantizar la inclusión correcta de los pacientes.

La inclusión de sujetos en diferentes etapas de la historia natural de la enfermedad aumenta la probabilidad de incluir sujetos con grados de exposición heterogéneos, exponiéndose a la ocurrencia de sesgo de selección. Esto se tendrá en cuenta en la planilla de recolección de datos.

### 2. Definición del universo del estudio

El universo estuvo constituido por pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con AR atendidos en las consultas del Instituto Nacional de Reumatología (INR) en el período de noviembre 2016 - julio 2017. La muestra quedó constituida por 30 pacientes sin tratamiento recién diagnosticados (se considera como artritis temprana hasta menos de 1 año transcurridos desde el inicio de los síntomas, que cumplan 4 o más de los 7 criterios establecidos por la ARA para el diagnóstico de la AR (Anexo 3), además conformarán la muestra 30 individuos donantes de sangre voluntarios provenientes del banco de sangre provincial de Ciudad de la Habana. El tipo de muestreo fue no probabilístico mediante el método de muestras fortuitas o de voluntarios. Como las muestras fueron seleccionadas por decisiones subjetivas estuvieron sesgadas, lo que constituirá uno de los sesgos de la investigación.

### 3. Obtención de la información:

En la consulta del INR los médicos especialistas en reumatología e inmunología realizaron una entrevista clínica a los pacientes que cumplieran con los criterios diagnósticos desde el punto de vista clínico y fueron recolectados mediante el especialista en las planillas de recolección de datos (Anexo 1). En

estos modelos se recogerán los datos generales así como criterios diagnósticos y de tratamiento, para poder garantizar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en el estudio y garantizar el cumplimiento de los objetivos del proyecto. Se realizará una base de datos donde los nombres y apellidos de los pacientes serán sustituidos por un código numérico, para garantizar la confidencialidad de los mismos y los resultados serán entregados al médico especialista.

La exploración física del paciente incluye una evaluación detallada del aparato locomotor con especial atención a la presencia de tumefacción, dolor, deformidades, presencia de nódulos subcutáneos, alteraciones cutáneas y cualquier otro síntoma relacionado con la artritis.

Las pruebas de laboratorio realizadas **al paciente** consisten en reactantes de fase aguda (PCR y VSG), FR, AKA y anti-CCP.

En esta evaluación inicial del paciente y en las de seguimiento de la enfermedad se valorará un conjunto de parámetros que nos permiten conocer el grado de actividad inflamatoria, de discapacidad funcional y de daño estructural de la enfermedad. Todas estas variables se recogen en una hoja o formulario de seguimiento del paciente **(Anexo 3)**.

Dentro de las consideraciones éticas se aplicó los principios de la Declaración de Helsinki de la asociación médica donde se mantuvo la confidencialidad de los datos, a los pacientes y al grupo comparativo (individuos sanos mayores de dieciocho años de edad) se les explico el objetivo del estudio y todos firmaron un consentimiento informado previamente a la inclusión en el protocolo

### III. RESULTADOS

#### A. Figuras y tablas

*Las figuras* deben ser incluidas donde sea apropiado (lo más cerca posible de donde fueron citadas en el texto). Preferiblemente en la parte superior o inferior de una de las columnas. Deben ser enumeradas consecutivamente usando números arábigos y deben ser identificadas con un título o leyenda (Fig. 1, Fig. 2,...). Usar fuente de 10 puntos, regular para los títulos de figuras y tablas. Coloque la leyenda debajo de la figura y centralizada. Deje una línea en blanco (5 puntos) antes y una (15 puntos) después del título. Mantenga la distinción entre tablas y figuras: Las tablas solo contienen caracteres alfanuméricos, no elementos gráficos. No utilice caracteres menores a 8 puntos dentro de las figuras.

*Tablas:* Deben ser incluidas donde sea apropiado (lo más cerca posible de donde fueron citadas en el texto). Si necesita crear una tabla, use las facilidades que para este propósito le brinda Word.

Tabla 1 Tamaño y estilos de las fuentes.

Ítem	Tamaño	Estilo
Título del trabajo	14	Negrita
Autores	12	Regular
Información de los auto-	9	Regular

res		
Resumen	12	Negrita
Palabras clave	12	Negrita
Cuerpo del texto	12	Regular
Encabezado de las secciones	12	Regular
Encabezado de subsecciones	12	Itálica
Título de las tablas	10	Regular
Título de las columnas en las tablas	10	Regular
Datos de las tablas	10	Regular
Título de las figuras	10	Regular
Reconocimientos	12	Regular
Referencias	12	Regular
Dirección de los autores	12	Regular

No divida las tablas.

Deje una línea en blanco después del borde inferior de la tabla.

#### *B. Punto decimal*

Cuando escriba valores numéricos con decimales, no use el punto decimal y, en su lugar use la coma decimal.

Por ejemplo, escriba 3,14159265 y *NO* 3.14159265

#### *C. Estructura del documento*

La primera página (que no cuenta entre las 7 de la extensión del trabajo) contiene el título del artículo y los nombres completos, afiliaciones de los autores, resumen y palabras clave. Se asume el primer autor como el principal. **Al subir el trabajo en la plataforma se debe aclarar quién lo presentará.**

El título no debe ser mayor de dos líneas. Evite el empleo de abreviaciones poco comunes.

Los nombres y afiliaciones de los autores (Institución/Departamento, Ciudad, País, Correo electrónico) es importante que queden bien explícitos tanto en el trabajo como en la plataforma pues se tomarán para la emisión de los certificados y toda la documentación del evento.

Después de la Introducción y Materiales y métodos debe presentar sus resultados. Finalmente, debe incluir las conclusiones y las referencias.

En esta sección debe presentar los resultados del trabajo, de forma inequívoca. Si se hace uso a resultados de otro trabajo para establecer una comparación con los suyos, debe citar la referencia de donde provienen los resultados que no son propios del trabajo que usted presenta. Haga uso de figuras y tablas para mostrar los resultados, siguiendo el formato establecido en este documento.

#### IV. CONCLUSIONES

Cualquier conclusión debe haber sido presentada y discutida en el texto con anterioridad. Es incorrecto incluir como conclusiones, temas o asuntos no tratados en el cuerpo del trabajo.

#### REFERENCIAS

*Referencias:* Deben ser enumeradas y colocadas en el texto en orden de aparición, usando números arábigos entre paréntesis (1).

La lista de referencias deberán únicamente incluir artículos que fueron citados en el texto y que han sido aceptados y ya publicados o aceptados para publicación.

Se solicita se utilice el Estilo Vancouver. Las referencias obtenidas de Internet deben incluir la fecha en que se consulta.