



Comparación de factor reumatoide y anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado en el diagnóstico de artritis reumatoide en adultos – Guayaquil 2024

Comparison of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis in adults – Guayaquil 2024

Comparação de anticorpos contra o fator reumatoide e o peptídeo cíclico citrulinado no diagnóstico da artrite reumatoide em adultos – Guayaquil 2024

Lizeth Rocio Guerrero Santillán ^I

lizeth.guerrero@iess.gob.ec

<https://orcid.org/0009-0004-9406-2268>

Yaritza Yelania Quimis Cantos ^{II}

yaritza.quimis@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-8107-4129>

Correspondencia: lizeth.guerrero@iess.gob.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

*** Recibido:** 16 de marzo de 2025 *** Aceptado:** 12 de abril de 2025 *** Publicado:** 09 de mayo de 2025

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.

Resumen

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, sistémica y progresiva, caracterizada por discapacidad significativa. No existe una prueba patognomónica para su diagnóstico; este se basa en criterios que combinan hallazgos clínicos y de laboratorio. Entre las pruebas más utilizadas están el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, los cuales son clave en la detección e identificación de las diferentes formas de artritis. El estudio tuvo como objetivo comparar el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado en el diagnóstico de artritis reumatoide en adultos, Guayaquil, 2024. Se realizó una investigación analítica de evaluación de pruebas diagnósticas, transversal y retrospectiva en el Laboratorio del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio “Dr. Efrén Jurado López”, utilizando una muestra representativa de 336 registros de pacientes. Los resultados mostraron una positividad del 78,3% para el factor reumatoide y un 99,1% para los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado. La evaluación de la efectividad diagnóstica según la sensibilidad, especificidad y valores predictivos reveló un rendimiento diagnóstico del 100% para la prueba de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, superando significativamente ($p < 0,0001$) al factor reumatoide, cuya sensibilidad y valor predictivo negativo fueron del 79% y 4,1%, respectivamente. Se concluye que los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado deben priorizarse como herramienta diagnóstica principal. Sin embargo, pese a las limitaciones del factor reumatoide, hallazgos recientes sugieren profundizar en su uso combinado con los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, lo que podría ser útil para un diagnóstico integral, confirmando hallazgos clínicos y brindando mayor apoyo en el seguimiento de estos pacientes, especialmente los ecuatorianos.

Palabras clave: Autoanticuerpos; autoinmunidad, eficacia diagnóstica; enfermedad inflamatoria crónica; poliartritis.

Abstract

Rheumatoid arthritis is a progressive, systemic, autoimmune disease characterized by significant disability. There is no pathognomonic test for its diagnosis; diagnosis is based on criteria that combine clinical and laboratory findings. Among the most commonly used tests are rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, which are key in the detection and identification of different forms of arthritis. The study aimed to compare rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis in adults.

Guayaquil, 2024. A retrospective, cross-sectional, analytical study evaluating diagnostic tests was conducted at the Laboratory of the Dr. Efrén Jurado López Outpatient Clinical and Surgical Center, using a representative sample of 336 patient records. The results showed a positivity rate of 78.3% for rheumatoid factor and 99.1% for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. The evaluation of diagnostic effectiveness based on sensitivity, specificity, and predictive values revealed a diagnostic yield of 100% for the anti-cyclic citrullinated peptide antibody test, significantly outperforming ($p < 0.0001$) the rheumatoid factor test, whose sensitivity and negative predictive value were 79% and 4.1%, respectively. It is concluded that anti-cyclic citrullinated peptide antibodies should be prioritized as a primary diagnostic tool. However, despite the limitations of rheumatoid factor, recent findings suggest further investigation of its combined use with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, which could be useful for a comprehensive diagnosis, confirming clinical findings, and providing greater support in the follow-up of these patients, especially those from Ecuador.

Keywords: Autoantibodies; autoimmunity; diagnostic efficacy; chronic inflammatory disease; polyarthritis.

Resumo

A artrite reumatoide é uma doença autoimune sistêmica progressiva caracterizada por incapacidade significativa. Não existe um teste patognomônico para o seu diagnóstico; Este baseia-se em critérios que combinam achados clínicos e laboratoriais. Entre os testes mais utilizados estão o fator reumatoide e os anticorpos anti-peptídeo cíclico citrulinado, que são essenciais para detectar e identificar diferentes formas de artrite. O estudo teve como objetivo comparar o fator reumatoide e os anticorpos anti-peptídeo cíclico citrulinado no diagnóstico de artrite reumatoide em adultos, Guayaquil, 2024. Uma investigação analítica de avaliação de testes de diagnóstico, transversal e retrospectiva, foi realizada no Laboratório do Centro Clínico Cirúrgico Ambulatório "Dr. Efrén Jurado López", utilizando uma amostra representativa de 336 processos de doentes. Os resultados mostraram uma positividade de 78,3% para o fator reumatoide e de 99,1% para os anticorpos anti-peptídeo cíclico citrulinado. A avaliação da eficácia diagnóstica segundo a sensibilidade, especificidade e valores preditivos revelou um rendimento diagnóstico de 100% para o teste de anticorpos anti-peptídeo cíclico citrulinado, superando significativamente ($p < 0,0001$) o fator reumatoide, cuja sensibilidade e valor preditivo negativo foram de 79% e 4,1%, respectivamente.

Conclui-se que os anticorpos anti-peptídeo cíclico citrulinado devem ser priorizados como principal ferramenta de diagnóstico. No entanto, apesar das limitações do fator reumatoide, descobertas recentes sugerem explorar mais a fundo a sua utilização combinada com anticorpos anti-peptídeo cíclico citrulinado, o que pode ser útil para um diagnóstico abrangente, confirmando os achados clínicos e fornecendo maior suporte para o seguimento destes doentes, especialmente os do Equador.

Palavras-chave: Autoanticorpos; autoimunidade, eficácia diagnóstica; doença inflamatória crónica; poliartrite.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno autoinmune prevalente que afecta a millones de personas en todo el mundo, caracterizado por una inflamación sistémica que provoca dolor y disfunción en las articulaciones, degeneración articular, discapacidad y posible mortalidad. Afecta principalmente a las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, pero, las lesiones de AR no se limitan solo a las articulaciones y los pulmones suelen verse afectados. El espectro diverso de la AR se asocia con un predominio femenino (1).

Las tasas de afectación pulmonar en la AR difieren en varios informes y las tasas de incidencia informadas en la literatura varían del 1,6% al 40%. La AR puede ocurrir a cualquier edad, y la incidencia máxima se da en personas de 35 a 45 años y mayores de 60 años. La tasa de incidencia anual mundial es de aproximadamente el 1-3% (2). Su prevalencia oscila entre 0,5-1% en población caucásica. La mayor prevalencia reportada es en población nativa americana y parece ser excepcional en las poblaciones negras africanas y en ciertos grupos chinos. En España, se determinó que la AR tiene una prevalencia de 0,82% en la población mayor de 20 años y aunque ha habido mejoras considerables en el tratamiento de la AR, las tasas de morbilidad y mortalidad y los costos de la atención siguen siendo altos (3).

En las últimas décadas, se ha producido un aumento global de la carga de AR entre adolescentes y adultos jóvenes, lo que la convierte en un importante problema de salud pública. A nivel mundial, la incidencia de AR entre los adultos jóvenes aumentó de 4,98 a 5,41 por 100.000 habitantes desde 1990 al 2019. En términos de regiones, América Latina tropical exhibió la mayor incidencia, prevalencia y tasa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), mientras que en América Latina andina se experimentó el aumento más rápido en incidencia y prevalencia. La

América Latina meridional vio el crecimiento más rápido en la tasa de AVAD, mientras que el África subsahariana meridional fue testigo del descenso más significativo (4).

Un estudio descriptivo, de serie de 102 casos con AR, predominó el grupo de 60 años y más (45,0 %), las mujeres (75,5 %), pacientes de color de piel blanca (66,7 %), con 16 a 20 años de evolución (22,5 %), vasculitis (25,5 %) y dolor (94,1 %) dentro de los principales signos y síntomas (5). En un estudio de cohorte en Francia en 173.132 pacientes con AR, el 3% también tenían enfermedad pulmonar intersticial (AR-EPI), la cual se asoció con una mayor tasa de mortalidad especialmente mayor en pacientes <75 años (6). En Ecuador, la incidencia es de aproximadamente tres casos nuevos por cada 10 mil habitantes cada año y la aparición de la AR suele ocurrir entre los 40 y 50 años de edad, pero puede aparecer a cualquier edad (7).

No existe una prueba patognomónica para el diagnóstico de la AR, por lo que su orientación diagnóstica se realiza mediante criterios de clasificación que combinan hallazgos clínicos con resultados de laboratorio. Los más aceptados son los revisados por la Asociación Americana de Reumatología y por la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología. Anteriormente, la detección del factor reumatoide (FR) y la radiografía se consideraban indicadores convencionales para el diagnóstico auxiliar de AR. Aunque la sensibilidad del FR es alta para la AR, la especificidad es baja y los cambios radiográficos eran más evidentes después del daño articular. Por lo tanto, indicadores como los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-PCC) y otros métodos, se han introducido gradualmente en la clínica para el diagnóstico auxiliar de la AR (8).

Un estudio realizado por Hermosillo-Villafranca y col. (9) donde se determinó la precisión diagnóstica de los 3 isotipos del FR, los anticuerpos antiPCC y la combinación de ambos, para el diagnóstico de la AR en pacientes no seleccionados con artralgia inflamatoria, demostró una sensibilidad y especificidad de los diferentes anticuerpos con diferentes puntos de corte, siendo la mejor para el IgM seguido por los anti PCC, IgA e IgG sin diferencia estadística, la sensibilidad y especificidad de la combinación de los 4 anticuerpos fue de 81,4 y 73,7%.

Los investigadores han confirmado la importancia del FR y del anti-PCC para el diagnóstico temprano de la AR y la evaluación de la actividad de la enfermedad. A pesar de esta creciente importancia de los autoanticuerpos en la AR, ha habido una discrepancia sustancial sobre si la AR seropositiva tiene un espectro de enfermedad más grave en comparación con la AR seronegativa. Por lo tanto, en este estudio, se propone comparar los ensayos de anticuerpos anti-PCC y FR en el diagnóstico clínico de pacientes con AR, a partir de muestras positivas de pacientes atendidos en

el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio “Dr. Efrén Jurado López” del Cantón Guayaquil, en el año 2024.

Situación problemática

Se ha informado a través de estudios previos que los ensayos combinados de anticuerpos anti-PCC, antikeratina y antifactor perinuclear, muestran altas especificidades de 98,9%, 98,9% y 100%, respectivamente. La especificidad, indica la precisión diagnóstica en personas sanas a las que no se les diagnosticó la enfermedad de acuerdo con los estándares de diagnóstico, lo que refleja la capacidad de una prueba para verificar a los no pacientes. La sensibilidad indica la probabilidad de un falso negativo durante el diagnóstico, mientras que la especificidad indica la probabilidad de un falso positivo. Por lo tanto, se realizan combinaciones de varios ensayos clínicos para mejorar el diagnóstico temprano de AR. Sin embargo, la evaluación de los métodos de detección de AR para diagnóstico es incompleta y requiere más estudios (10).

La quinasa dependiente de ciclina 2, el FR, los anticuerpos FR de inmunoglobulina M (IgM), de IgA e IgG y los anti-PCC tienen toda importancia diagnóstica cuando se comparan varios subgrupos de AR. El FR es un autoanticuerpo que reconoce la IgG desnaturalizada, que se encuentra en el suero de los pacientes con AR. Este factor puede unirse a la porción cristizable del fragmento de IgG, y se detecta principalmente en el suero y el líquido articular (9).

El péptido cíclico citrulinado es una cadena de aminoácidos que ha sufrido un proceso llamado citrulinación. Durante este proceso el aminoácido arginina dentro de una proteína se convierte en citrulina. Esta modificación puede ocurrir en diversas proteínas dentro del organismo y en el contexto de enfermedades autoinmunitarias, como la AR, el sistema inmunitario puede erróneamente reconocer estos péptidos citrulinados como extraños y producir anticuerpos contra ellos, conocidos como anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-PCC) (11).

El FR, un autoanticuerpo dirigido contra la parte Fc de la IgG, es un marcador serológico importante para el diagnóstico de la AR en la práctica clínica diaria, aunque en la última década, se han identificado múltiples anticuerpos anti PCC, incluidos IgG, IgA e IgM. Estos autoanticuerpos se encuentran en el 70%-80% de los casos de AR, aunque también están presentes en otros trastornos relacionados con el sistema inmunológico; no obstante, los anti-PCC parecen ofrecer una mayor especificidad diagnóstica que el FR, siendo positivo en aproximadamente dos tercios de los pacientes con AR y se asocia con la gravedad y progresión de la enfermedad. El FR y los anticuerpos anti-PCC se han utilizado para mejorar el diagnóstico y el pronóstico de la AR.

Sin embargo, su asociación con los fenotipos de la enfermedad de AR, de forma individual y en combinación, así como su efectividad diagnóstica, no se ha estudiado en profundidad (12).

Se ha descrito una mayor actividad de la enfermedad y una función física deteriorada en la AR doble seropositiva (FR y anti-CCP) al inicio, además de una mayor progresión radiográfica. Por el contrario, otros informaron una actividad más grave y una progresión radiográfica en la AR seronegativa (13). Sobhy y col. (14) encontraron que los niveles de anti-PCC estaban altamente relacionados con la AR temprana, pero no con la edad y el género. Los pacientes egipcios con AR con altos títulos de FR y anti-PCC se asociaron con deterioro de la función física y dosis de esteroides más altas en comparación con aquellos con títulos bajos. No existen manifestaciones clínicas tempranas típicas que faciliten el diagnóstico, lo que a menudo conduce a un diagnóstico erróneo o a la ausencia total de diagnóstico. En la actualidad, el diagnóstico de la AR, generalmente se basa en la detección de anticuerpos específicos en suero y líquido sinovial, lo que es fundamental para el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad. Los autoanticuerpos como el anti-PCC y el FR, han sido marcadores de diagnóstico vitales. El pronóstico para los pacientes con AR es malo y puede incluir disfunción articular y pérdida de la capacidad para trabajar, e incluso puede incluir vasculitis potencialmente mortal de los órganos principales. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento tempranos son esenciales. Estudios recientes han comenzado a explorar el uso de ensayos combinados en el diagnóstico de AR (15).

En una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis reciente sobre el papel de los isotipos del FR en el diagnóstico y pronóstico de la AR, demostró que la determinación del FR permite la mayor sensibilidad, mientras que el isotipo IgA la mayor especificidad y razón de verosimilitud positiva para el diagnóstico de AR. Por otro lado, la determinación de los isotipos del FR no permite obtener información pronóstica, ya que los datos son limitados y heterogéneos (16).

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología autoinmune y causa desconocida, caracterizada por poliartritis crónica que puede llegar a ser discapacitante, pero también puede cursar con manifestaciones extraarticulares. La AR es la forma más común de artritis, y casi siempre se presenta con poliartritis simétrica, con compromiso fundamentalmente de articulaciones interfalángicas proximales. Además, también puede afectar estructuras musculares no articulares como tendones, ligamentos y fascias, pudiendo comprometer también a otros órganos y tejidos (17).

La clasificación según el criterio serológico, determinado por la positividad del FR o del anti-PCC, se puede distinguir dos formas de la enfermedad: seropositiva y seronegativa, tal como fue definido por el Colegio Americano de Reumatología. Aproximadamente 50% de los pacientes con AR pueden resultar seronegativos. Aquellos con las pruebas de FR o anti-PCC positivas, se refieren generalmente a los pacientes con compromiso articular y extraarticular importante, índices de actividad clínica más altos y con una evolución menos favorable que los seronegativos. Según estos criterios, posiblemente la seropositividad en pacientes con AR, es un elemento que refleja mayor severidad, presencia de complicaciones, discapacidad y disminución de la calidad de vida (18). Por lo tanto, a través de los resultados de esta investigación se busca contribuir a la búsqueda de marcadores serológicos al demostrar la efectividad del factor reumatoide y de los anticuerpos anti-PCC para el diagnóstico de AR y de esta manera beneficiar no solo a la población de pacientes estudiados, sino en el futuro al resto de los pacientes con esta patología.

Con el avance del conocimiento sobre la correlación de los auto anticuerpos y la AR, estos anticuerpos se han convertido en biomarcadores críticos ampliamente utilizados en la práctica clínica para la predicción y el diagnóstico de enfermedades y pueden ayudar a elegir regímenes terapéuticos, por lo que esta investigación evidencia relevancia clínica y de investigación, en la detección de la presencia de estos marcadores que afectan el curso de la enfermedad, ayudando potencialmente, no solo en el diagnóstico, sino también en el tratamiento oportuno de estos pacientes; que, adicional a la mejoría de la atención podría relacionarse a un óptimo uso de recursos sanitarios. La AR tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente por el grado de discapacidad y por la mayor susceptibilidad que tiene de padecer otras enfermedades.

En Ecuador, en un estudio evaluó la calidad de vida relacionada con la salud en una cohorte de 163 pacientes con artritis reumatoide (AR). Este análisis incorporó factores clínicos, demográficos y socioeconómicos, permitiendo identificar los elementos que influyen en el bienestar de esta población, se observó que, en general, su calidad de vida fue de moderada a buena, en concordancia con estudios previos realizados en poblaciones latinas. Sin embargo, es fundamental considerar el nivel socioeconómico del resto de los pacientes ecuatorianos, junto con su acceso a servicios de salud, ya que estos factores pueden influir significativamente en su bienestar. Además, la edad de la población es un aspecto clave, pues se ha demostrado su impacto negativo en los dominios físicos de la calidad de vida. Se ha descrito, asimismo, en condiciones clínicas crónicas en pacientes más jóvenes, que la calidad de vida podría ser peor (19).

A esto se suma que la AR es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que implica principalmente inflamación sinovial y destrucción ósea articular, con diversas presentaciones clínicas, pronósticos y respuestas terapéuticas. De allí la importante contribución de este estudio en mejorar la capacidad diagnóstica de la AR en los pacientes ecuatorianos.

Es reconocido que el anti-PCC y el FR tienen alta sensibilidad y especificidad. Los pacientes con AR con anti-PCC tienen un daño óseo más grave que los negativos para este anticuerpo. Sin embargo, aunque varios indicadores cualitativos muestran una alta especificidad, la sensibilidad de estos indicadores no es la óptima. Cada indicador individual tiene ventajas y desventajas en el diagnóstico de AR, por lo que ningún indicador individual parece ser ideal. Debido a la controversia restante sobre si es beneficioso incluir anticuerpos anti-PCC y FR, el debate sobre el valor de combinar estos autoanticuerpos continúa. En este contexto, en la presente investigación, se compararon mediante un análisis retrospectivo, el valor diagnóstico de los ensayos de factor reumatoide y anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado para la detección de artritis reumatoide, a partir de muestras de pacientes atendidos en el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio “Dr. Efrén Jurado López” del Cantón Guayaquil, en el año 2024, determinándose los valores de cada uno de estos parámetros y analizando la sensibilidad, especificidad y valores predictivos en los pacientes del estudio.

Antecedentes

Hermosillo-Villafranca y col (9) en el año 2021 publicaron el estudio sobre la precisión diagnóstica de los isotipos FR y los anticuerpos anti-PCC en el diagnóstico diferencial de pacientes con AR y artralgia inflamatoria en México. Incluyeron 129 pacientes de un centro de referencia. Sus muestras fueron analizadas para FR (IgA, IgG e IgM) y anti-PCC por ELISA, junto al examen clínico de los pacientes. Se demostró una sensibilidad y especificidad de los anticuerpos con diferentes puntos de corte, siendo la mayor para IgM seguido por los anti PCC, IgA e IgG, sin diferencia estadística, la sensibilidad y especificidad en combinación de los 4 anticuerpos fue de 81,4 y 73,7%. Concluyen que, la combinación de anti-PCC e isotipos de FR no demostró más sensibilidad y especificidad que la medición de la isoforma IgM del FR solamente.

Wu y col (20) en el estudio documental publicado en el 2021 sobre el FR, anticuerpos anti-PCC y antiproteína carbamilada (anti-CarP) para el diagnóstico y predicción del pronóstico en pacientes con AR, describen, después de una exhaustiva revisión bibliográfica en cuatro bases de datos que, tras el descubrimiento de los isotipos de FR, la identificación de anticuerpos anti-PCC y anti-CarP

ha facilitado los enfoques para abordar la AR, especialmente en el diagnóstico temprano y el pronóstico de la enfermedad. Aunque estos anticuerpos comparten características y pueden funcionar sinérgicamente para promover la progresión de la enfermedad, difieren en sus mecanismos y tienen una relevancia clínica única. Concluyen que, la relevancia de estos autoanticuerpos no solo es el diagnóstico de AR, sino en la respuesta a la terapia.

Sobhy y col. (14) en el año 2022 publicaron el estudio observacional sobre las características del FR y anti PCC en pacientes con AR de Egipto. Se agruparon 120 pacientes con AR según el nivel de positividad de FR o Anti PCC y el estado funcional mediante un cuestionario de evaluación de la salud (MHAQ). El 36,7% de pacientes tenían títulos bajos de FR/ anti PCC positivos, 49,2% títulos altos y 14,2% FR/anti PCC negativos y fueron excluidos. La evaluación global de la actividad de la enfermedad fue significativamente mayor en los pacientes con títulos altos de FR/PCC y el MHAQ tendió a ser más alto. Concluyen que los pacientes con títulos altos de FR y/o anti PCC pueden tener un peor pronóstico, sus funciones de movilidad reducidas y la necesidad de dosis de esteroides diarias y acumulativas más altas.

Van Hoovels y col. (21) en el estudio de revisión publicado en el año 2022 sobre impacto de los resultados de las pruebas serológicas autoinmunes en la clasificación y el diagnóstico de la AR, describen que ésta es la enfermedad autoinmune sistémica más común y grave. La medición del FR y anti-PCC apoya el diagnóstico de la AR. Sin embargo, se ha descrito una alta variabilidad entre los métodos de FR y anti-PCC, lo que afecta el rendimiento diagnóstico de los criterios actuales de clasificación de AR de ACR/EULAR. La gran cantidad de ensayos disponibles, a menudo sin trazabilidad a un estándar internacional, es un factor importante que contribuye a ello. Concluyen que la especificidad de la AR se puede mejorar refinando la puntuación serológica según la naturaleza y el nivel del anticuerpo, y la positividad de FR más los anticuerpos anti-PCC. Motta y col. (16) en el 2023 publicaron la revisión sistemática y metanálisis sobre isotipos del FR en el diagnóstico y pronóstico de la AR, donde realizaron dos evaluaciones independientes de calidad y sesgos, resultados en tablas y en el metaanálisis. Se examinaron 36 artículos (7517 pacientes). Los resultados revelaron que la determinación de todos los isotipos de FR con test de látex o nefelometría permite la máxima sensibilidad (68,6%); sin embargo, la determinación de IgA proporciona la máxima especificidad (91,4%). Al analizar anti PCC, la determinación del isotipo de FR aumenta la precisión diagnóstica. Concluyen que, la determinación del FR permite

la mayor sensibilidad, mientras que el isotipo IgA la mayor especificidad, pero los resultados de los isotipos son contradictorios, limitados y heterogéneos.

Sieghart y col. (22) en la investigación publicada en el año 2023 sobre el valor diagnóstico y pronóstico de los anticuerpos anti PCC IgG e IgA en pacientes con AR temprana en Austria, investigaron el rendimiento diagnóstico de los ensayos de IgG e IgA anti-PCC2 y anti-PCC3 en pacientes con AR temprana. Se compararon los ensayos empleando sueros de 184 pacientes con AR temprana, 360 controles positivos y 98 controles sanos. Los IgG e IgA anti-PCC2 mostraron alta especificidad frente a los controles positivos (98,9% vs 99,4%). La sensibilidad fue del 52,2% (IgG) y del 28,8% (IgA). El ensayo anti-PCC3 resultó más sensible que anti-PCC2 IgG (56%), pero menos específico (90,8%). Concluyen que la especificidad de los análisis de anti-PCC debe ajustarse para reducir el riesgo de clasificación errónea y diagnósticos falsos positivos.

Hammam y col. (11) publicaron en el año 2024 el estudio observacional multicéntrico comparativo sobre implicaciones clínicas del estado de autoanticuerpos seropositivos y seronegativos en pacientes con AR en Egipto. Se incluyeron sujetos adultos con AR. Se recopilaron datos demográficos, características clínicas, índice de actividad, de evaluación de la salud y datos de laboratorio, y se compararon entre grupos de AR. 5268 pacientes con AR tenían doble seropositivos (DPRA), 16,9% tenían un solo FR positivo, 11,3% un solo anti-PCC positivo; mientras que 16,7% tenían doble seronegativos (DNRA). Los pacientes con DPRA tenían deterioro funcional ($p=0,01$). Concluyen que el estado positivo de anticuerpos duales conlleva una mayor actividad y gravedad de la enfermedad.

Pekdiker y col. (12) publicaron en el año 2024 el estudio transversal retrospectivo sobre afectación de las articulaciones y factores asociados en pacientes con AR en Turquía. Se incluyeron 300 pacientes con AR recién diagnosticados y sin tratamiento. Se evaluaron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio. Las tasas de positividad de los anticuerpos anti-PCC y FR fueron del 40,3% y 35,6%, respectivamente. El 20% de los pacientes no tenían afectación de articulaciones pequeñas. Concluyen que la disminución de la edad y el estado seronegativo se definieron como factores de riesgo independientes al inicio de la AR. Se necesitan estudios prospectivos de base poblacional para un diagnóstico más temprano.

Balaji y col. (23) en la investigación transversal de casos y controles publicada en el año 2024 sobre positividad de los anticuerpos anti-CarP en la AR y su asociación con el FR y los anticuerpos anti-PCC en pacientes de la India, evaluaron la composición por edad: grupo 1 pacientes anti-PCC

y FR positivos; grupo 2 pacientes anti-PCC y FR-negativos y grupo 3 control sano. Este estudio evidenció una mayor prevalencia de AR en mujeres. El 65,7% del grupo 1 fueron positivos para anti-CarP; y el 48,6% en el 2, dio positivo incluso cuando los anticuerpos FR y anti-CCP estaban ausentes. Concluyen que los anticuerpos anti-CarP presentaron una especificidad del 69,1% y una sensibilidad del 78,2%, lo que sugiere que tienen potencial de detección temprana, mayor especificidad, papel diagnóstico complementario y valor predictivo de la gravedad de la AR.

Hernández y col. (24) en el estudio transversal publicado en el año 2024 sobre características clínicas, inmunológicas e inflamatorias en niños mexicanos con diferentes subtipos de artritis idiopática juvenil (AIJ), exploraron la correlación entre el anti-PCC y FR y, estimaron la frecuencia de los subtipos de AIJ. Se incluyeron 50 pacientes. Las frecuencias de los subtipos de AIJ fueron poliartritis seropositiva a FR (34%), seronegativa a FR (28%), artritis sistémica (16%), oligoartritis (14%) y entesitis relacionada con artritis (8%). Hubo diferencias en los niveles de anti-PCC por subtipo de AIJ ($p < 0,001$). Se concluye que estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la presencia de anticuerpos anti-PCC y FR como criterios al decidir el tratamiento, ya que niveles altos pueden indicar formas tempranas de AR en la adultez.

Guo y col. (25) publicaron en el año 2024 la investigación documental y metanálisis sobre biomarcadores de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a la AR. Realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, EMBASE y Web of Science, seleccionando 98 artículos, de los cuales 48 se incluyeron en el metanálisis. Se observaron diferencias marcadas entre los pacientes con EPI y AR y pacientes solo con AR, en biomarcadores como la PCR, VSG, anti-PCC, FR y la relación neutrófilos/linfocitos (NLR). Concluyen que los biomarcadores tienen un valor clínico prometedor para la predicción, el diagnóstico, la evaluación de la gravedad y la evaluación del pronóstico en la AR-EPI. Sin embargo, estos hallazgos deben validarse mediante estudios de cohorte prospectivos, multicéntricos y de muestras grandes.

Li y col. (26) en el año 2024 publicaron el estudio sobre valor de aplicación de los anticuerpos anti-CarP en el diagnóstico de la AR en pacientes de China. Se revisaron los datos demográficos y los resultados de las pruebas de 158 pacientes con AR, 59 pacientes sin AR y 42 controles sanos. Las concentraciones de anticuerpos anti-CarP se midieron mediante ELISA. La concentración de anticuerpo anti-CarP en el grupo AR fue mayor que en el grupo sin AR y el grupo de control. La sensibilidad de la detección combinada de anticuerpos anti-CarP, anti-PCC y FR fue del 82,3% y la especificidad fue del 96,5%. Concluyen que el anticuerpo anti-CarP es un marcador eficaz para

el diagnóstico de AR y su detección combinada con FR, anti-PCC y anti-CarP puede mejorar su valor diagnóstico y ser una herramienta auxiliar eficaz para la AR negativa en suero.

Goff y col. (27) publicaron en el año 2024 la investigación observacional sobre la prueba de múltiples autoanticuerpos que identifica la expansión de la reactividad a antígenos específicos antes del diagnóstico de AR en pacientes de Estados Unidos. Evaluaron 148 individuos con dos muestras previas y una posterior al diagnóstico de AR y controles emparejados. Se detectaron anticuerpos IgG anti-PCC-3 (anti-PCC3), cinco isoformas de anti-peptidil arginina deiminasa (anti-PAD); así como FR-IgA e FR-IgM. La positividad de anti-PCC-3, IgA-FR e IgM-FR, anti-PAD, anti-cit-vimentina 2, anti-cit-fibrinógeno y anti-cit-histona 1 aumentó con el tiempo en pre-AR, aunque las especificidades de anti-PAD estuvieron presentes en los individuos anti-PCC3 positivos. Concluyen que estos resultados predicen la AR inminente y el riesgo clínico.

Satış y col. (28) publicaron en el 2024 el estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico sobre la prevalencia de positividad del FR y del anti-PCC y su contribución al diagnóstico de la AR en Turquía. Se utilizó la Base de Datos Nacional de Salud, con registros de más de 80 millones de personas. Se realizaron 13.918.072 pruebas de FR en 11.849.440 personas y 1.183.607 pruebas anti-PCC en 1.020.967 personas. 797.089 se realizaron ambas pruebas al menos una vez. La tasa de positividad de FR en pacientes fue del 14,72% y de 35,04% para anti-PCC. Se realizó un diagnóstico de AR en el 27,8% de las personas positivas para FR, el 39,73% de las positivas para anti-PCC y el 56,6% positivas para ambos. Concluyen que la positividad aumenta con la edad, pero la de anti-PCC no cambia. La positividad dual muestra mayor riesgo de desarrollo de AR.

Lend y col. (29) en el ensayo controlado aleatorizado publicado en el 2024 sobre asociación del FR, anticuerpos anti-PCC y epítipo compartido (SE) con la respuesta clínica al tratamiento inicial en pacientes con AR temprana en pacientes de los Países Bajos. En total, se incluyeron 778 pacientes. A las 24 semanas, el tratamiento con abatacept mostró una mejor respuesta que la terapia convencional (TCA) en los subgrupos FR y/o anti PCC-positivos, pero este efecto no fue significativamente diferente de los subgrupos negativos. No se encontraron diferencias entre los subgrupos FR, anti-PCC ni alelo SE, a las 48 semanas. Concluyen que, el tratamiento se asoció con una mejor respuesta que la TCA en el subgrupo FR y/o anti-PCC positivo a las 24 semanas y la adición de marcadores no fue significativa como para justificar su implementación.

Fundamentación teórica

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida y multifactorial, que se caracteriza por una inflamación crónica de las articulaciones, que a menudo conduce a la destrucción de las mismas y provoca discapacidad. Aproximadamente el 40% de los pacientes que la padecen desarrollan manifestaciones extraarticulares, que complican la progresión de la enfermedad y aumentan la mortalidad. Los autoanticuerpos aislados del suero y del líquido sinovial del paciente desempeñan un papel central en la patogénesis de la AR. La AR afecta a un 0,1-1,1% de la población general en todo el mundo (1).

Los primeros síntomas en los pacientes con AR, son dolor y rigidez. Esto ocurre debido a la acumulación de células inflamatoria en la membrana celular afectada y la respuesta inmunitaria empeora el daño a las articulaciones. También, debido a la reacción inflamatoria en la membrana sinovial, se produce la formación de tejido invasivo y destructor, trayendo consigo efectos graves e incapacitantes que desmejora la calidad de vida de los pacientes, que en la mayoría de los casos pierden movilidad y capacidad para realizar las actividades diarias con normalidad, lo que va además afecta otros aspectos como los sociales, psicológicos y económicos (14).

La prevalencia de la enfermedad varía entre el 0,5% y el 1,0% en Europa, América del Norte y Japón, con predominio femenino. En los Estados Unidos, la AR es la principal causa médica de discapacidad relacionada con el trabajo en adultos. Además, varios estudios económicos han medido la carga financiera de la AR y han demostrado que el costo de prevenirla es mucho menor al reducir los factores de riesgo o tratando los casos tempranos, que el costo de la hospitalización y la cirugía (27). Asimismo, un estudio de cohorte longitudinal de base poblacional en el que se utilizaron dos conjuntos de datos independientes para identificar a los pacientes con AR, demostró una prevalencia mínima de AR en Australia Occidental de 0,34-0,36%, lo que se encuentra dentro del rango de la literatura, como en la mayoría de los países. Las pacientes con AR de mayor edad en zonas rurales tenían más probabilidades de ser hospitalizadas, lo que sugiere que no se atienden las necesidades de atención primaria (30).

Durante los últimos 20 años, el diagnóstico precoz y el tratamiento intensivo han mejorado significativamente el pronóstico de la AR. El diagnóstico integral de la AR se basa actualmente en los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987 y/o en los criterios revisados del ACR/Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) de 2010. Ambos

criterios consideran la presencia de FR en el diagnóstico, pero los nuevos criterios también utilizan la presencia y el nivel de FR y anti-PCC (31).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad de carácter inflamatorio crónico que no solo afecta las articulaciones, sino que también puede dañar otros órganos y sistemas, como el corazón, los riñones, los pulmones, el sistema digestivo, los ojos, la piel y el sistema nervioso. A pesar de los avances en la investigación, la etiología de la AR sigue sin estar completamente definida. Una hipótesis actual sugiere que la citrulinación desregulada podría desencadenar la producción de anticuerpos antiproteína citrulinada (anti-PCC), los cuales desempeñarían un papel clave en el desarrollo de la enfermedad (32).

La evolución de la artritis reumatoide (AR) se caracteriza por un curso fluctuante, con exacerbaciones episódicas que, sin un tratamiento adecuado, resultan en un empeoramiento progresivo de los síntomas. Esto puede provocar un daño irreversible en las articulaciones y afectar de manera significativa el funcionamiento psicológico del paciente. Asimismo, las complicaciones y comorbilidades asociadas a la AR contribuyen a una reducción en la esperanza de vida, acortándola en varios años. La AR es causada por interacciones periódicas prolongadas entre factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Las modificaciones postraduccionales (PTM), como la citrulinación, la carbamilación y la acetilación, están correlacionadas con la patogénesis de la AR. Las PTM y los mecanismos de muerte celular (apoptosis, autofagia, NETosis, hipercitrulinación leucotóxica y necrosis), se relacionan e inducen autoantigenicidad (32).

Diagnóstico de la artritis reumatoide

El diagnóstico de la AR depende principalmente de las manifestaciones clínicas y de las pruebas serológicas para detectar la presencia del factor reumatoide (FR) y de los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-PCC). Las pruebas serológicas para anti-PCC y FR son particularmente importantes en las etapas tempranas de la enfermedad y se han incorporado en los criterios de clasificación más recientes para AR. Dado que el diagnóstico y el tratamiento tempranos pueden prevenir o retrasar la progresión del daño articular en la mayoría de los pacientes con AR en su inicio, es importante establecer un diagnóstico de AR lo antes posible (31).

La AR se diagnostica mediante una evaluación exhaustiva de los síntomas clínicos, los hallazgos de imagen y los marcadores de laboratorio, como el FR y el anti-PCC. La positividad del FR y/o del anti-PCC podría ocurrir años antes del desarrollo de la enfermedad y se asocia con un peor

pronóstico. Estos autoanticuerpos son altamente específicos para la AR, aunque su presencia no descarta otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) (31).

El FR y el anti-PCC son específicos para el diagnóstico de la AR y, dependiendo del método de detección y el valor de corte utilizado, el 50%–90% de los pacientes con AR tienen positividad del FR, mientras que el 55%–91% de los pacientes con AR tienen positividad del anti-PCC. Aunque ambos anticuerpos tienen una excelente sensibilidad para el diagnóstico de la AR, algunos estudios sugirieron que la precisión diagnóstica tanto del anticuerpo anti-PCC como de la positividad del IgM–FR no fue notablemente mejor que la de la positividad del anticuerpo anti-PCC solo. Por otra parte, ambos anticuerpos pueden observarse tanto en condiciones no reumatológicas como en la población sana (33).

Autoanticuerpos en la artritis reumatoide

Los autoanticuerpos desempeñan un papel clave en la patogenia de la AR. Diferentes autoanticuerpos se dirigen a antígenos diferentes y específicos. Los anti PCC y el FR representan marcadores serológicos específicos y tempranos para el diagnóstico de la AR. Los anti PCC son un grupo de anticuerpos dirigidos contra proteínas (como filagrina, vimentina, α -enolasa y fibrinógeno) que han sufrido citrulinación, que es una modificación postraducciona donde el aminoácido arginina se convierte en citrulina, mientras que el FR es un autoanticuerpo principalmente de la clase IgM, que se dirige a la porción Fc de los anticuerpos IgG, formando complejos inmunes que pueden contribuir al daño tisular y la inflamación (11).

Otros autoanticuerpos novedosos que se han descrito son los anticuerpos anti-proteína carbamylada (anti-CarP) que se dirigen a proteínas que han sufrido una modificación postraducciona no enzimática, donde el cianato se une a los residuos de lisina, formando homocitrulina. A diferencia de los anti PCC, no se han encontrado asociaciones entre HLA-SE y anticuerpos anti-CarP, lo que enfatiza la naturaleza diversa de las respuestas inmunitarias y los perfiles de anticuerpos involucrados en la patogénesis de la AR. Los estudios en AR preclínica demostraron que, al igual que el FR y los anti PCC, los anticuerpos anti-CarP pueden identificarse en el suero de individuos "en riesgo" años antes del diagnóstico de AR. Sin embargo, agregar anti-CarP a los anticuerpos convencionales (es decir, FR y anti PCC) no mejoró la predicción de la progresión a AR en un estudio (13).

Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti -PCC)

Los anticuerpos IgG antipéptido citrulinados cíclicos (anti-PCC) se producen como una respuesta inmunitaria que se genera al estar presentes los péptidos cíclicos citrulinados. Los anti-PCC son predominantemente del isotipo IgG. Se determinan comúnmente mediante ensayos que utilizan un péptido cíclico citrulinado como antígeno. Desde su primera descripción, se han desarrollado diferentes generaciones de ensayos basados en PCC (PCC1-PCC3) que muestran algunas diferencias con respecto a las sensibilidades y especificidades. Para la detección de anti PCC, el ensayo de péptido citrulinado anticíclico de segunda generación (PCC2) se usa ampliamente en Europa, mientras que el ensayo de péptido citrulinado anticíclico de tercera generación (PCC3) se usa comúnmente en los Estados Unidos (33).

Las diferencias tecnológicas entre los ensayos PCC2 y PCC3 no se conocen por completo, ya que las empresas no las han revelado (por ejemplo, los antígenos específicos). Esto puede tener un impacto considerable en la toma de decisiones clínicas porque los pacientes con anticuerpos de alto título serían diagnosticados más fácilmente como AR. Sin embargo, los anti-PCC muestran solo una sensibilidad moderada en la AR temprana que es comparable a la sensibilidad del FR. Por lo tanto, aproximadamente un tercio de los pacientes con AR temprana son seronegativos para anti-PCC y/o FR. lo que hace que sea una necesidad reducir la brecha serológica en el serodiagnóstico de AR y varios estudios han tratado de lograrlo determinando adicionalmente los isotipos IgA de FR y anti-PCC (34).

La sensibilidad general de las pruebas de anti-PCC no se ha podido aumentar sustancialmente y, por ende, los diagnósticos de rutina aún dependen de los ensayos de IgG anti-PCC. Sin embargo, se ha desarrollado un ensayo (anti-PCC3.1) que detecta los isotipos IgG e IgA de anti-PCC simultáneamente y puede tener una sensibilidad superior en comparación con los ensayos anti-PCC2 que miden solo el isotipo IgG. Aunque no está claro si esta mayor sensibilidad se basa en la inclusión de anticuerpos IgA o más bien en la naturaleza de los péptidos PCC3 que podrían ser más sensibles para la detección de anti-PCC que los péptidos contenidos en el ensayo PCC2 (34).

La prueba de anticuerpos anti-PCC se utiliza para diagnosticar la AR y se asocia con la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en la AR. Estos anticuerpos son un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra epítomos citrulinados específicos en la AR y aparecen años antes del inicio de la enfermedad. En un estudio del Reino Unido de 230 pacientes con AR-EPI, los anticuerpos anti-CCP fueron el predictor más potente (35).

Los anti-PCC han sido considerados como biomarcadores altamente específicos para el diagnóstico de la AR, lo que permite diferenciar esta enfermedad de otras patologías reumáticas. Su detección es posible en etapas iniciales, incluso hasta una década antes de la aparición de los primeros síntomas, lo que abre una ventana de oportunidad para un tratamiento oportuno. Recientemente, se ha desarrollado un micro dispositivo de canal recto, integrado con nanopartículas magnéticas conjugadas con CCP (MNPs-CCP) como soporte sólido para cuantificar anti-PCC. Un micro dispositivo adicional con un diseño de celda Z de flujo óptico acoplado con fibras ópticas se utilizó para realizar la detección espectrofotométrica (36).

El rango dinámico de concentraciones se determinó entre 0,70 y 2000 U mL⁻¹ con un límite de detección de 0,70 U mL⁻¹. Los resultados mostraron que este micro dispositivo resultó ser superior en rapidez al compararlo con el kit comercial de ELISA anti-PCC, con resultados similares y con mayor sensibilidad. El inmunoensayo en micro dispositivo, es un método simple para la cuantificación de anti-PCC siendo más barato, más rápido y más sensible que el kit ELISA (36). Ciertas infecciones microbianas, como las causadas por *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Prevotella copri*, pueden inducir autoantígenos en la AR. Los anticuerpos antiproteína modificada (AMPA) que contienen anticuerpos anti-PCC, anti-CarP y anticuerpos antiproteína acetilada (AAPA) desempeñan un papel en la patogénesis, así como en la predicción, el diagnóstico y el pronóstico. Curiosamente, el tabaquismo se correlaciona tanto con las PTM como con los AMPA en el desarrollo de la AR. Sin embargo, no hay pruebas de que el tabaquismo induzca la generación de AMPA (37).

Factor reumatoide

A pesar de su especificidad relativamente baja ($\pm 80\%$) y su presencia en varias enfermedades inflamatorias, el factor reumatoide (FR) sigue siendo el marcador serológico más conocido de la AR, ya incorporado en los primeros criterios diagnósticos para la AR propuestos en 1956. En estos criterios, un resultado positivo de una prueba serológica autoinmune se definió como una prueba de aglutinación de células de oveja positiva o una prueba de aglutinación estreptocócica positiva. Dos años después, nuevos conocimientos dieron lugar a la publicación de la revisión de 1958 de los criterios de diagnóstico de la AR. Estos criterios revisados abordaron la especificidad de la serología autoinmune, al definir que el método de prueba de aglutinación utilizado no debería ser positivo en más del 5% de los controles sanos en dos laboratorios. Un diagnóstico definitivo de AR

requería cinco de los 11 criterios y, por lo tanto, la serología inmunológica constituía hasta el 20% de los criterios necesarios (38).

Basándose en un análisis computarizado de 262 pacientes contemporáneos estudiados consecutivamente con AR y 262 sujetos de control con enfermedades reumáticas distintas de la AR (no AR), la Asociación Americana de Reumatismo, posteriormente rebautizada como Colegio Americano de Reumatología, formuló los criterios de clasificación revisados de 1987. La definición de un resultado positivo de FR se modificó ligeramente a "cantidades anormales de FR sérico por cualquier método, para el cual el resultado había sido positivo en <5% de los sujetos de control normales", indicando así una especificidad superior al 95%. El FR se incorporó como único marcador serológico y constituyó uno de los siete criterios de clasificación. Como la AR se definió por la presencia de cuatro o más de siete criterios, la serología autoinmune aumentó en peso al 25% de los criterios necesarios para la clasificación (39).

Varios estudios se han centrado en la positividad del FR dentro de la población general. La prevalencia varía entre el 2,8% y el 21,6% dependiendo del tipo de población, con predominio femenino. La positividad del FR también aumenta con la edad y se observa en el 20% de las personas de 65 años o más. Por otro lado, la positividad de anti-PCC en la población general varía entre el 0,4% y el 2,8% dependiendo de la etnia, con predominio femenino. Todos estos estudios, el más grande de los cuales involucró a 40.000 personas, se llevaron a cabo en poblaciones sanas o donantes de sangre. Ambos anticuerpos, solos o en combinación, pueden ser representantes de diferentes características específicas de la AR y de la respuesta a los fármacos. Por lo tanto, los anticuerpos anti-PCC y FR proporcionan posibles fenotipos diferentes de la AR (40).

Es conocido que los factores reumatoides (FR) desempeñan un papel importante en la AR, pero también se encuentran en donantes sanos (DS). Estudios previos examinaron secuencias de regiones variables de estos autoanticuerpos en un momento en el que el conocimiento del repertorio de la línea germinal humana era incompleto. Los FR derivados de pacientes con AR tienen propiedades similares a los derivados de DS. La respuesta de los FR puede caracterizarse como una respuesta de autoanticuerpos moderadamente madura, con niveles variables de hipermutación somática, pero de baja afinidad (41).

La AR se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, entre los que se encuentran aquellos que se dirigen a la región constante de la inmunoglobulina G (IgG), denominados FR. A pesar de esta relación, los FR también pueden encontrarse en otros trastornos y en la población sana, lo que

dificulta su uso como herramienta diagnóstica. Recientemente se confirmó un subgrupo de anticuerpos FR generado durante la AR, se dirige a un epítipo distinto en la Fc-IgG, que aún no se utiliza en la fase clínica. La presencia de FR dirigidos a T3-17 se asoció más fuertemente con la progresión a artritis en comparación con las mediciones de FR tradicionales. Dentro del grupo de pacientes positivos para FR T3-17, el riesgo de desarrollo de artritis aumentó en comparación con el FR de tipo salvaje (42).

El poder predictivo del FR T3-17 mejoró en combinación con los títulos de anti-PCC. Esta combinación funcionó mejor que la detección de anti -PCC por sí sola. Por lo tanto, la detección de FR específicos de la enfermedad es factible y parece mejorar el poder diagnóstico del FR y debería considerarse su implementación en la clínica. La AR es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos. Su valor para fines diagnósticos y pronósticos está bien establecido. En cambio, su papel en la enfermedad y sus asociaciones con la actividad de la enfermedad son menos claras. A medida que se acumulan pruebas de que estos autoanticuerpos están implicados causalmente en ciertos aspectos clave de la AR, como el inicio y la perpetuación de la inflamación o destrucción articular, los autoanticuerpos en la AR ya no pueden considerarse epifenómenos, sino que son elementos integrales de la fisiopatología de la AR (42).

Los anticuerpos anti PCC y el FR son biomarcadores diagnósticos importantes. De hecho, la presencia de anti PCC y/o FR es una de las cuatro características cardinales de los criterios de clasificación para la AR. Se ha informado que la frecuencia de positividad de anti PCC y/o FR en la población general varía entre el 1% y el 2,8%. Anti PCC mostró una sensibilidad similar, pero una especificidad mayor que el FR para el diagnóstico de la AR (67% frente al 69% y 95% frente al 85%, respectivamente). Los anti PCC y FR pueden preceder al desarrollo de AR hasta 18 años. La detección de estos autoanticuerpos, especialmente los anti PCC, se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar AR en diferentes poblaciones, especialmente cuando la positividad fue de anticuerpos anti-PCC3 (43).

La presencia de anti-PCC también se ha relacionado con la pérdida ósea en individuos "en riesgo" de AR, mucho antes de la aparición de la sinovitis clínica. En un estudio poblacional que incluía individuos sanos con IgG de anti PCC positivos, la presencia de diferentes isotipos de PCC/FR (IgA de anti PCC) y otros autoanticuerpos, se asoció con el desarrollo de artalgia clínicamente sospechosa. Los anti PCC también han mostrado una asociación distintiva con diferentes perfiles

de células T en pacientes con AR temprana. En un estudio, se encontraron frecuencias más bajas de células T reguladoras y vírgenes en individuos "en riesgo" anti PCC+ que en aquellos sin autoanticuerpos (44).

Los anticuerpos relacionados con la AR también se han asociado con un fenotipo de la enfermedad más agresivo, que se caracteriza por más daño articular, mayor actividad de la enfermedad y manifestaciones extraarticulares. Estudios previos han demostrado que los pacientes con AR seropositivos podrían responder potencialmente mejor a ciertos bDMARD, particularmente rituximab y abatacept, y en cierta medida tocilizumab, que a TNFi. También han surgido resultados positivos en términos de respuesta al tratamiento en pacientes con AR seropositivos que son tratados con tofacitinib, que es un inhibidor de Jak. Otros estudios también han revelado que la seropositividad se asoció con una buena respuesta al tratamiento, pero una menor remisión libre de fármacos a largo plazo en pacientes con AR temprana (45).

Un aspecto importante a considerar es que los niveles de anticuerpos pueden fluctuar (particularmente FR), principalmente debido a cambios en la intensidad de la medicación, pero esto tiene menos impacto en los índices de actividad de la enfermedad y los resultados a largo plazo. Además, la seroconversión (la negativización de los autoanticuerpos) parece ser un fenómeno muy raro en pacientes con AR, también en aquellos que han logrado una remisión persistente y sin fármacos. Estos resultados enfatizan el panorama dinámico de la patogénesis y el manejo de la AR (45).

Otros biomarcadores en la artritis reumatoide

El campo de la investigación de biomarcadores en AR es muy prometedor para mejorar los resultados a largo plazo de los pacientes. Desde el descubrimiento de nuevos genes hasta los autoanticuerpos, la serología y las técnicas de imagen avanzadas, la gama de biomarcadores disponibles continúa expandiéndose. La probabilidad de desarrollar AR está influenciada por factores genéticos. Estudios de asociación de genoma completo multiétnicos revelaron más de 100 loci genéticos asociados con AR, destacando la naturaleza poligénica de la enfermedad. La heredabilidad familiar de AR es de alrededor del 60%, y es más prominente en pacientes con AR más jóvenes y seropositivos que en pacientes mayores y seronegativos (es decir, 50% para AR positiva a anti PCC y 20% para AR negativa a estos anticuerpos (46).

El alelo HLA-DRB1, también llamado epítipo compartido (HLA-SE), ha sido considerado tradicionalmente como el factor de riesgo genético más importante para el desarrollo de AR. HLA-

SE tiene una fuerte asociación con anti PCC, y estudios han demostrado un efecto de dosis de alelo en los niveles de estos anticuerpos. La exposición al tabaquismo en combinación con dos copias de HLA-SE aumenta significativamente (20 veces) el riesgo de desarrollar AR. Sin embargo, HLA-SE explica sólo el 18% de la varianza genética en la AR positiva para anti PCC y sólo el 2,4% de la AR negativa. Por otro lado, algunos alelos HLA-DRB1 han mostrado un efecto protector en el desarrollo de la enfermedad, como HLA-DRB1*1301, HLA-DRB1*1302 y los alelos HLA-DRB1 (47).

Otros genes que podrían desempeñar un papel en la susceptibilidad a la enfermedad de AR incluyen TNFAIP3, PADI4, STAT4, TRAF1C5 y CTLA4. Además, los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN y la acetilación de histonas, y los microARN, también se han implicado en las vías de patogénesis (es decir, reguladores del desarrollo y la función de las células inmunitarias) que están involucradas en la aparición y la perpetuación de la enfermedad de AR (48).

Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), que produce el hígado en respuesta a estímulos inflamatorios, en la AR ocurre una elevación de los niveles de PCR inducida por la producción de citocinas proinflamatorias, en particular la interleucina-6 (IL-6). La PCR es un biomarcador útil para el diagnóstico y la evolución de la enfermedad en pacientes con AR. De hecho, la presencia de niveles elevados de PCR junto a la velocidad de sedimentación globular (VSG), representa un dominio principal de los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2010 para la AR. Estudios previos han demostrado que pueden presentarse niveles elevados de PCR en las etapas preclínicas de la AR (49).

Sin embargo, se encontraron resultados contradictorios con respecto al valor predictivo de los niveles de PCR para la progresión a sinovitis clínica en diferentes poblaciones en riesgo. Esto podría deberse a su corta vida media, que refleja principalmente la presencia actual de inflamación en lugar de procesos más crónicos o de desarrollo lento (49).

Los niveles más altos de PCR sérica mostraron una correlación positiva con la inflamación articular. Sin embargo, los niveles de PCR no están invariablemente elevados con la actividad de la enfermedad de AR. Por ejemplo, en una gran cohorte de pacientes con AR con alta actividad de la enfermedad según el índice de actividad clínica de la enfermedad, más de la mitad de estos pacientes tenían niveles normales de PCR. Además, se ha observado inflamación articular en la histología en casi la mitad de los pacientes con AR con niveles normales de PCR. La PCR y la

VSG desempeñan un papel clave en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con AR. La VSG es más compleja y tiene múltiples causas de elevación, pero debido a esto es más sensible en la presentación que la PCR. Sin embargo, los niveles de PCR y VSG pueden diferir y contribuir por separado a predecir los resultados en pacientes con AR. Por lo tanto, es importante en la práctica habitual evaluar ambos marcadores inflamatorios en pacientes con AR (49).

La calprotectina, también conocida como S100A8/A9 o MRP8/14, es un complejo heterodimérico compuesto por dos subunidades, S100A8 y S100A9, que contribuye a la quimiotaxis, la migración de fagocitos y la activación de macrófagos. Se ha demostrado que los niveles séricos de calprotectina aumentan durante las etapas preclínicas de la AR. Un estudio, mostró niveles más altos de calprotectina en el líquido sinovial de pacientes con AR en comparación con la osteoartritis y otras artritis inflamatorias. Además, se detectaron niveles más altos de calprotectina en la AR erosiva en comparación con la AR no erosiva. Varios estudios también han demostrado una buena correlación entre la calprotectina sérica y los marcadores de actividad de la enfermedad, como DAS28-CRP y la sinovitis detectada por ecografía (50).

El amiloide sérico A (AAS) es una proteína de fase aguda que se produce principalmente en el hígado en respuesta a la inflamación. La concentración sérica de AAS puede aumentar drásticamente (hasta 1000 veces o más) en pacientes con afecciones inflamatorias. Existen evidencias que demuestran niveles séricos más altos de AAS en pacientes con AR, que en controles sanos y pacientes con osteoartritis. El AAS también contribuye a la formación del "pannus reumatoide" (es decir, hiperplasia del tejido sinovial normal, neovascularización y un infiltrado de células inflamatorias heterogéneas) y la destrucción articular al activar citocinas, induciendo la expresión de moléculas de adhesión y la degradación de la matriz (51).

En una revisión sistemática y metanálisis recientes, se encontró que los niveles de AAS eran más altos en pacientes con AR, mostrando una correlación significativa con DAS28, proteínas de fase aguda y citocinas inflamatorias en estos pacientes. Además, en la misma revisión sistemática de la literatura, se demostró que el alelo AAS podría determinar un riesgo elevado de desarrollar AR en individuos "en riesgo" y amiloidosis asociada a AR en pacientes con enfermedad establecida (52). El descubrimiento y la aparición de nuevos biomarcadores genéticos, serológicos y de imagen han mejorado la comprensión de la patogenia de la AR y la historia natural de la enfermedad. De este grupo de biomarcadores, solo los autoanticuerpos como el FR y anti PCC, y las proteínas de fase aguda como la PCR y la VSG, y las modalidades de imagen, se utilizan rutinariamente en la práctica

clínica para el diagnóstico y el seguimiento de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, los resultados normales en estas pruebas no descartan un diagnóstico de AR o enfermedad activa, especialmente en la fase temprana (53).

Se recomienda una combinación de evaluación clínica y múltiples pruebas, especialmente en pacientes con resultados inicialmente negativos, para un diagnóstico más preciso y un seguimiento eficaz de la AR. En consecuencia, la medicina de precisión sigue siendo un concepto difícil de alcanzar en reumatología, ya que aún no se han identificado biomarcadores confiables para el diagnóstico, el pronóstico y, especialmente, para la terapia. Si bien persisten los desafíos, la investigación en curso continúa refinando el papel de los biomarcadores en la predicción del avance de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento, mejorando en última instancia la calidad de la atención para los pacientes con AR (53).

Metodología

Diseño y tipo del estudio

Se llevó a cabo un estudio con diseño analítico de evaluación de pruebas diagnósticas, transversal y retrospectiva (54); a partir de un grupo de pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide comparando la efectividad diagnóstica de las pruebas de factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Población y muestra

La población de estudio estuvo constituida por 2700 pacientes adultos entre 50 a 70 años que fueron atendidos durante el año 2024 en el Laboratorio del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio “Dr. Efrén Jurado López” del Cantón Guayaquil en la provincia del Guayas, en Ecuador. Se utilizó un muestreo probabilístico intencional, y se calculó la muestra representativa aplicando la fórmula para poblaciones finitas, con una precisión deseada del 5%, un nivel de confianza del 95% y una frecuencia esperada del 50%. Se estableció que el número de muestras mínimo, para asegurar la representatividad, fue de 336 registros de pacientes (55). Sustituyendo:

$$n = \frac{k^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{(e^2 \cdot (N-1)) + k^2 \cdot p \cdot q}$$

n= Numero de la muestra

N= Tamaño del universo

k= Nivel de confianza

e= Error de muestra deseado

p= 0.5

$$n = \frac{1.96^2 * 0.5 * 1 - 0.5 * 2700}{(5.0^2 * (2700 - 1)) + 1.96^2 * 0.50 * 1} \quad q= 1-p$$

$$n = 336$$

Criterios de selección

Estos pacientes fueron seleccionados según los siguientes criterios de inclusión y exclusión del estudio:

Criterios de inclusión:

Se seleccionaron adultos dentro del rango de edad de 50 a 70 años de edad, masculinos o femeninos, de cualquier etnia autoidentificada, con diagnóstico clínico de artritis reumatoide, inmunocompetentes, cuyos registros digitales se encuentren completos en la base de datos del laboratorio del hospital con los resultados de ambas técnicas a evaluar (FR y anti PCC).

Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes fuera del rango de interés del estudio, pacientes embarazadas, pacientes que en su registro tuviesen declaradas otras enfermedades autoinmunitarias, infecciosas inflamatorias o con registros incompletos.

Consideraciones éticas

En la fase preanalítica, se gestionó la autorización para el desarrollo de la investigación ante las instituciones participantes. Se cumplieron las normas éticas internacionales y nacionales, estipuladas en la Declaración de Helsinki (56) en cuanto a la investigación en seres humanos; además, el proyecto se sometió para la aprobación ante un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH), lo que consta en el certificado de aprobación N° 1739497897, de fecha 22 de febrero de 2025.

Este estudio se considera una investigación sin riesgo, dado el diseño y tipo de investigación utilizado (57). Asimismo, es una investigación pertinente desde el punto de vista social y científico dado que responde a preguntas científicas, generando conocimiento que permita mejorar la salud y el bienestar de las personas según lo expuesto en el planteamiento del problema y justificación de este documento, donde se enfatiza el trabajo vinculado con un ente de salud y el abordaje en conjunto para el beneficio de la comunidad de pacientes con artritis reumatoide.

En esta investigación se aseguró el resguardo de la confidencialidad de los datos e identidad de los participantes, al hacer uso de una base de datos totalmente anonimizada y la identificación de custodios de la información procesada como fueron el jefe del laboratorio y la investigadora principal, tomando medidas para compartir solo datos anónimos o codificados con los investigadores y limitar el acceso de terceros a los mismos, tal como lo contempla la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (58). Además, los criterios de inclusión y exclusión fueron basados en razones científicas, descartando facilidades de reclutamiento o aprovechamiento por situación social de vulnerabilidad o económica o la facilidad con que pueden manipularse, evitando su exclusión por factores potencialmente discriminatorios, como la raza o etnicidad, el sexo, edad y la situación económica o procedencia.

Procedimientos y métodos en la fase analítica

Instrumento de recolección de datos

Se procedió a la recolección de datos de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, los cuales fueron vaciados en una base de datos anonimizada para lo cual fue codificada con una numeración consecutiva, seguida del mes de recolección y del año de la toma de muestra (1-1-2024), a fin de asegurar el uso de datos anónimos para evitar la identificación del paciente. En esta se incluyeron los resultados obtenidos de las pruebas de FR y anti PCC.

Todos los pacientes fueron en su momento atendidos por los médicos especialistas y diagnosticados clínicamente con artritis reumatoide y sometidos a la recolección de muestras de sangre venosa, por personal autorizado y calificado del laboratorio clínico del hospital. Las muestras fueron recolectadas en tubos estériles siguiendo las normas y protocolos para realizar la venopunción. Una vez centrifugadas y obtenido el suero se determinaron las pruebas de factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Determinación del factor reumatoide

Principio de la prueba

Las mediciones de factor reumatoide pueden utilizarse en el diagnóstico de la artritis reumatoide (AR). Los factores reumatoides (FR) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra los determinantes antigénicos de la región Fc de las moléculas de IgG. Desempeñan un papel importante en el diagnóstico de la AR, pero también pueden aparecer en otras enfermedades reumáticas inflamatorias, así como en diferentes enfermedades no reumáticas. También se

encuentran en personas clínicamente sanas, aunque en concentraciones bajas o moderadas. A pesar de estas restricciones, la detección de FR es un criterio diagnóstico en diversas guías clínicas para clasificar la AR. Los autoanticuerpos se encuentran en inmunoglobulinas de todo tipo, sin embargo, los métodos corrientes se limitan generalmente a comprobar los factores reumatoides del tipo IgM. El método estándar para la detección de los FR ha sido la aglutinación en látex con glóbulos rojos de ovinos sensibilizados, pero de precisión y reproducibilidad inter laboratorio escasa, así como de difícil estandarización. Estas desventajas llevaron a desarrollar métodos nuevos basados en la nefelometría, turbidimetría, enzoinmunoanálisis y radioinmunoanálisis (59).

Este ensayo se basa en el principio de inmunoturbidimetría, donde la IgG inactivada por calor, es adherida a partículas de látex, reaccionando con los anticuerpos anti-FR presentes en la muestra, formando un complejo antígeno-anticuerpo que se mide turbidimétricamente después de la aglutinación. Estas pruebas fueron realizadas por personal calificado mediante un equipo Mindray® (BS-600M, China). Se utilizarán los valores de referencia de ≤ 18 UI/mL.

Determinación de los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado

Principio del test

Los autoanticuerpos anti-perinucleares, conocidos también como anticuerpos anti-queratina, están presentes en pacientes con artritis reumatoide (AR). Estudios recientes han revelado que estos autoanticuerpos se dirigen hacia un epítipo con citrulina, una forma modificada de arginina. Los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados sintéticos (anti-PCC) han demostrado una alta especificidad para la AR, con una sensibilidad comparable al FR. Para su detección, las muestras de suero se incuban en una microplaca revestida con el antígeno específico, permitiendo que los anticuerpos presentes se unan a él. Posteriormente, se eliminan las fracciones no adheridas mediante lavado y se incorporan inmunoglobulinas humanas conjugadas con peroxidasa, las cuales reaccionan con el complejo antígeno-anticuerpo. Finalmente, la adición del substrato-TMB genera una reacción colorimétrica enzimática, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de anticuerpos en la muestra del paciente. La prueba AESKULISA CCP, un enzoinmunoensayo en fase sólida, permite la detección cuantitativa y cualitativa de anticuerpos IgG contra péptidos citrulinados cíclicos sintéticos, facilitando el diagnóstico de la enfermedad (60). El equipo utilizado para esta prueba fue de la marca Gemini Stratec (USA). Los valores de referencia que se establecieron para la interpretación de los resultados fueron: Normal de <12 U/mL; indeterminado de 12-18 U/mL y Positivos para AR: >18 U/mL.

Indicadores del rendimiento diagnóstico para las pruebas de Factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado

Se compararon los casos positivos y negativos según el método de diagnóstico aplicado, calculando el valor predictivo positivo y negativo, además de la sensibilidad y especificidad de cada prueba. El objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de los distintos métodos utilizados en el diagnóstico de la artritis reumatoide (AR). Para el cálculo de cada indicador valorado se siguieron los criterios definidos según Vizcaíno-Salazar (61), considerando:

Sensibilidad: Capacidad de una técnica para identificar correctamente a los pacientes con la enfermedad (verdaderos positivos). Sensibilidad: $VP / (VP + FN)$

Especificidad: Capacidad de una técnica para identificar correctamente a los pacientes sin la enfermedad (verdaderos negativos). Especificidad: $VN / (FP + VN)$

Valor predictivo positivo de una prueba: Probabilidad de que los pacientes con un resultado positivo realmente tengan la enfermedad. Valor de predictivo positivo: $VP / (VP + FP)$

Valor predictivo negativo de una prueba: Probabilidad de que los pacientes con un resultado negativo realmente no tengan la enfermedad. Valor predictivo negativo: $VN / (VN + FN)$.

Eficacia de la prueba: Proporción de pacientes correctamente clasificados según los resultados obtenidos. Eficacia de la Prueba: $VP + VN / (VP + FP + FN + VN)$

Donde VP: Verdadero Positivo; FP: Falso Positivo; FN: Falso Negativo; VN: Verdadero Negativo. Para expresar en porcentaje cada uno de estos parámetros se multiplica por 100.

Análisis estadístico

Los resultados fueron analizados mediante estadística descriptiva, expresando los datos en porcentajes de frecuencia, los cuales fueron tabulados y procesados utilizando el software estadístico Graph Pad Prism 8.0®. Para evaluar la asociación entre variables, se empleó estadística inferencial, aplicando la prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas, y la T de Student para variables cuantitativas. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$ para la interpretación de los resultados.

Resultados

Tabla 1. Valores del factor reumatoide en pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide. Guayaquil, año 2024.

Valores de referencia	Factor reumatoide		
	n	%	$\bar{x} \pm DE$
Normal <18 U/mL	73	21,7	15 $\pm$ 1,7
Alto ≥ 18 U/mL	263	78,3	57 $\pm$ 71*
TOTAL	336	100	50 $\pm$ 67

* $p < 0,0001$ con respecto a los valores normales

Interpretación: Los resultados de la prueba de factor reumatoide en los pacientes con diagnóstico clínico de artritis se encontraron en un rango de 10-556 U/mL en los 336 pacientes analizados y al desglosar según los límites de referencia, se observó que el 21,7% de estos pacientes tenían valores normales con promedio y desviación estándar ($\bar{x} \pm DE$) de 15 $\pm$ 1,7 U/mL; mientras que la mayoría (78,3%) tenían valores significativamente altos ($p < 0,0001$) con un promedio de 57 $\pm$ 71 U/mL (Tabla 1).

Tabla 2. Concentraciones de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado en pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide. Guayaquil, año 2024.

Valores de referencia	Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado		
	n	%	$\bar{x} \pm DE$
Normal <12 U/mL	3	0,9	10 $\pm$ 0,5
Indeterminado 12-18 U/mL	0	-	-
Alto ≥ 18 U/mL	333	99,1	124 $\pm$ 57*
TOTAL	336	100	120 $\pm$ 61

* $p < 0,0001$ con respecto a los valores normales

Interpretación: Al evaluar las concentraciones de los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado el 99,1% de los pacientes seleccionados en el estudio presentaron valores en un rango de 22-380 U/mL con valores promedios de 124 ± 57 U/mL, todos considerados significativamente ($p < 0,0001$) altos según los rangos de referencia de la prueba; no se encontraron pacientes con valores indeterminados y solo en el 0,9% de los pacientes se encontraron valores normales con un promedio de $10 \pm 0,5$ U/mL (Tabla 2).

Para calcular los indicadores de rendimiento diagnóstico de las pruebas, fue necesario establecer según la concordancia entre estas, los criterios de positividad y negatividad de cada prueba en los pacientes del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio “Dr. Efrén Jurado López” en el año 2024, demostrándose que del total de 336 muestras, 263 resultados fueron verdadero positivo (VP) por la prueba de factor reumatoideo, al ser positivas también, a la prueba de anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado; 70 pruebas resultaron falsos negativos (FN) para la prueba del factor reumatoideo, al ser positivas a los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado, pero normales o negativos a artritis en la prueba de factor reumatoide; 3 casos fueron considerados verdadero negativo (VN) al tener valores normales con el factor reumatoide y normales o negativos para artritis por la prueba de anti péptido cíclico citrulinado, no encontrándose casos de falsos positivos (FP) por ambas pruebas

Para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y eficacia de las pruebas, se aplicaron las fórmulas correspondientes, cuyos resultados fueron resumidos en la Tabla 3 de comparación, según lo siguiente:

Prueba factor reumatoide:

Sensibilidad: $VP / (VP + FN)$, reemplazando:

Sensibilidad: $263 / (263 + 70) = 263 / 333 = 0,79 \times 100 = 79\%$

Especificidad: $VN / (FP + VN)$, reemplazando:

Especificidad: $3 / (0 + 3) = 3 / 3 = 1 \times 100 = 100\%$

Valor de predictivo positivo: $VP / (VP + FP)$, reemplazando:

$263 / (263 + 0) = 263 / 263 = 1 \times 100 = 100\%$

Valor predictivo negativo: $VN / (VN + FN)$, reemplazando:

$3 / (3 + 70) = 3 / 73 = 0,041 \times 100 = 4,1\%$

Eficacia de la prueba: $VP + VN / (VP + FP + FN + VN)$, reemplazando:

$263 + 3 / (263 + 0 + 70 + 3) = 266 / 336 = 0,7916 \times 100 = 79,2\%$

Prueba anti péptido cíclico citrulinado:

Sensibilidad: $VP / (VP + FN)$, reemplazando:

Sensibilidad anti péptido cíclico citrulinado: $333 / (333+0) = 333/333 = 1 \times 100 = 100\%$

Especificidad: $VN / (FP + VN)$, reemplazando:

Especificidad: $3 / (0+3) = 3/3 = 1 \times 100 = 100\%$

Valor de predictivo positivo: $VP / (VP + FP)$, reemplazando:

$333 / (333+0) = 1 \times 100 = 100\%$

Valor predictivo negativo: $VN / (VN + FN)$, reemplazando:

$3 / (3+0) = 1 \times 100 = 100\%$

Eficacia de la prueba: $VP + VN / (VP + FP + FN + VN)$, reemplazando:

$333+3 / (333+0+0+3) = 1 \times 100 = 100\%$

Tabla 3. Comparación de la efectividad diagnóstica de las pruebas de factor reumatoide y anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado en la detección de la artritis reumatoide en pacientes del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor Predictivo positivo (%)	Valor Predictivo negativo (%)	Eficacia del test (%)
Factor reumatoide	79,0	100	100	4,1	79,2
Anti péptido cíclico citrulinado	100*	100	100	100**	100*

“Dr. Efrén Jurado López”. Año 2024.

χ^2 : * $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$

Interpretación: La comparación de los indicadores de rendimiento diagnóstico evidenció para la prueba de anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado, un 100% en todos los parámetros evaluados ($p < 0,001$), al comparar con la de factor reumatoide, con excepción de la especificidad y el valor predictivo positivo, donde resultaron con iguales porcentajes. Los parámetros de sensibilidad y valor predictivo negativo de la prueba de factor reumatoide fueron de 79% y 4,1% respectivamente, lo que resultó en una eficacia del test significativamente menor ($p < 0,0001$) de 79,2% con respecto a la de anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (Tabla 3).

Discusión

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune muy prevalente, caracterizada por un compromiso articular y extraarticular, donde los autoanticuerpos, como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (Anti PCC), son biomarcadores importantes para el diagnóstico. La determinación de autoanticuerpos se puede llevar a cabo utilizando diferentes ensayos y las mediciones de anti PCC y FR, en las que se basa el diagnóstico de la enfermedad, se incluyen en los criterios actuales debido a su alta prevalencia en pacientes que la padecen (39). Sin embargo, todavía existe un nivel significativo de variación entre los métodos utilizados para estandarizar los niveles de FR y anti PCC, lo que repercute en la capacidad diagnóstica de estos criterios.

Es por ello que en la presente investigación se compararon mediante un análisis retrospectivo, el valor diagnóstico de las pruebas de FR y anti PCC para la detección de AR, a partir de muestras de pacientes atendidos en el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio “Dr. Efrén Jurado López” del Cantón Guayaquil, en el año 2024, determinándose los valores de cada uno de estos parámetros y analizando la sensibilidad, especificidad y valores predictivos en los pacientes del estudio. A este respecto, los resultados obtenidos destacan diferencias claras entre las dos herramientas diagnósticas analizadas, el FR y los anticuerpos anti-PCC, en pacientes con diagnóstico clínico de AR.

Los resultados del FR se encontraron en un rango de 10-556 U/mL en los 336 pacientes analizados y al desglosar según los valores de referencia, se observó que la mayoría que alcanzó el 78,3%, tenían valores significativamente altos, esto evidencia una variabilidad significativa en los pacientes estudiados, y refuerza la utilidad del FR como un marcador potencial en el diagnóstico de la AR, aunque su capacidad diagnóstica podría estar limitada debido a la proporción de pacientes con resultados normales.

Estos hallazgos coinciden con estudios previos, como el de Domínguez y col. (62) al evaluar el diagnóstico, fisiopatología y biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos en la artritis reumatoide, subrayando la utilidad del FR en el diagnóstico de la AR, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad; sin embargo enfatizan en la evaluación conjunta de los aspectos clínicos, incluyendo signos y síntomas, diagnóstico diferencial, complicaciones y manifestaciones extraarticulares, entre otras. Asimismo, y de manera similar a lo encontrado en esta investigación, en un estudio realizado en Colombia por González y col. (63) demostraron que el FR positivo en

el 77,5% de los 134 pacientes con AR temprana de menos de un año de evolución. También, Hermosillo y col. (9) en 129 pacientes mexicanos con artralgia inflamatoria, los isotipos de FR (IgA, IgG e IgM) fueron positivos en el 77,1%.

Los resultados de Duran y col. (64) al evaluar el FR y antecedentes clínicos asociados a la prevalencia de enfermedad reumática en 157 adultos mayores de la parroquia Eloy Alfaro, del Cantón Chone en la provincia de Manabí-Ecuador, se consideran bajos, dado que encontraron en el total analizado, 28% de diagnóstico positivo de AR, al confirmarse el FR, sin aplicación de otros criterios diagnósticos. Varios estudios se han centrado en la positividad del FR dentro de la población general. La prevalencia varía entre el 2,8% y el 21,6% dependiendo del tipo de población, con predominio femenino. La positividad del FR también aumenta con la edad y se observa en el 20% de las personas de 65 años o más (39, 40).

En la presente investigación los anticuerpos anti-PCC mostraron una frecuencia significativamente mayor con valores elevados, abarcando al 99,1% de los pacientes estudiados con concentraciones entre 22 y 380 U/mL y un promedio de 124 ± 57 U/mL. Este marcador demostró una alta prevalencia, ya que solo un 0,9% de los pacientes presentó valores normales ($10 \pm 0,5$ U/mL). Estos hallazgos sugieren que los anticuerpos anti-PCC son más sensibles como marcador para confirmar el diagnóstico de AR, especialmente en pacientes con valores normales de FR.

Esta ventaja es particularmente importante para la identificación de casos en etapas iniciales, donde el FR podría no ser suficiente. En pacientes con AR como el presente, la prevalencia de anti PCC, ha sido de 40,3% en pacientes en Turquía (12); mientras que, en Ecuador, Fuentes-Sánchez y Ponce-Pincay (65) encontraron 77,8% de positividad a anticuerpos anti-PCC en 54 pacientes estudiados con AR, que se presentó más en las personas entre los 30 y 38 años, seguido de las personas entre los 48 y 56 años.

Otra investigación realizada con el objetivo de investigar la prevalencia de anticuerpos positivos para el FR y anti-CCP en personas hospitalizadas por cualquier motivo, también en Turquía, encontró una positividad de anti-CCP del 35,04% en aquellos que solo solicitaron pruebas anti-CCP (28). No obstante, Hammam y col. (11) en 5268 pacientes con AR en Egipto, encontraron 11,3% de anti-PCC positivo en pacientes con diagnóstico de AR, recomendando el estudio de la seropositividad dual con el FR y anti PCC, que alcanzó el 16,9% de confirmación diagnóstica.

Una fortaleza clave del presente estudio es el tamaño de la muestra (336 pacientes), lo que proporciona una base sólida para la comparación de ambos marcadores. Sin embargo, entre las

limitaciones destaca la falta de evaluación longitudinal, que podría proporcionar información sobre la evolución de ambos marcadores en el tiempo. Por lo que es pertinente recomendar para investigaciones futuras, realizar estudios prospectivos que evalúen el comportamiento de estos marcadores en el tiempo, así como explorar su combinación con otras herramientas diagnósticas para optimizar la precisión y el manejo clínico de los pacientes con sospecha de AR.

El análisis comparativo de la efectividad diagnóstica del FR y los anti PCC en la detección la AR evaluado mediante la sensibilidad, especificidad y valores predictivos en los pacientes del estudio, permitió evidenciar un 100% de rendimiento diagnóstico en todos los parámetros evaluados para la prueba de anticuerpos anti PCC al comparar con FR, con excepción de la especificidad y el valor predictivo positivo.

Estos resultados demuestran una clara superioridad diagnóstica de los anticuerpos anti anti-PCC en comparación con el FR en pacientes con AR y consolidan la posición del anti-PCC como la herramienta diagnóstica clave para esta enfermedad, particularmente en casos en los que la presentación clínica pueda ser ambigua, tal como lo describen recientemente Irure-Ventura y col. (66), quienes describen que ambas técnicas tienen su eficacia diagnóstica con diferencias en la sensibilidad, por lo que propusieron mejorar la interpretación clínica de los resultados de las pruebas de FR y anti PCC utilizando la razón de verosimilitud (LR), en 781 muestras de pacientes con AR y en 1970 controles, evidenciando que cuanto mayor sea el título de anticuerpos de FR o anti PCC, mayor será la LR para AR, lo que permitió proporcionar mejor diagnóstico y mayor información que el uso del valor de corte establecido por el fabricante para cada anticuerpo de forma dicotómica, como negativo o positivo.

También corroboran lo descrito por Van Hoovels y col. (21) que sobre la medición del FR y anti-PCC que ambas pruebas apoyan el diagnóstico de la AR. Sin embargo, se ha descrito una alta variabilidad entre los métodos de FR y anti-PCC, lo que afecta el rendimiento diagnóstico de los criterios actuales de clasificación de AR de ACR/EULAR. Contrario a ello, Li y col. (26) valoraron la aplicación de diferentes anticuerpos (anti-PCC, FR y anti-CarP) en el diagnóstico de la AR, demostrando que la sensibilidad de la detección combinada de anticuerpos anti-CarP, anti-PCC y FR fue del 82,3% y la especificidad fue del 96,5% con diferencias entre las pruebas y con menor sensibilidad, aunque en conjunto, estas pruebas pueden mejorar su valor diagnóstico y ser una herramienta auxiliar eficaz para la AR negativa en suero.

Los resultados evidenciaron un alto porcentaje de pacientes con resultados positivos concordantes por ambas pruebas analizadas y un menor porcentaje de pruebas negativas, lo que le restó especificidad a la prueba de FR y un valor predictivo bajo, al compararla con la de anti PCC. Los resultados a este respecto han sido controversiales, tal como lo demuestra un metaanálisis reciente, en el que se analizó la precisión diagnóstica de FR y anti PCC, la sensibilidad de FR y anti PCC fue similar, de 69% y 67%, respectivamente. Sin embargo, la presencia de anti PCC mostró una mayor especificidad (95%) que la de FR (85%) (67).

En este contexto, Chang y col. (68) compararon el rendimiento diagnóstico del FR y anti-PCC en el diagnóstico de 246 casos de pacientes con AR en Taiwán. Entre los 246 pacientes, el diagnóstico de AR, la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR- de la prueba de FR fueron 67%, 79%, 37%, 93%, 3,12 y 0,42, respectivamente. Los datos correspondientes para la prueba anti-PCC fueron 79%, 98%, 86%, 96%, 32,91 y 0,21, respectivamente. La presencia de anti-PCC o FR aumentó la sensibilidad al 85%, y cuando ambos estaban presentes, la especificidad aumentó al 98%. Estos autores sostienen que las pruebas de FR y anti-PCC son complementarias, y la detección conjunta de estos anticuerpos puede aumentar la tasa de detección y aportar un valor clínico importante al diagnóstico de la AR.

El FR es un anticuerpo isotipo IgM, con una especificidad de prueba del 85% en pacientes con AR, que se dirige a la porción Fc de las IgG, designada como región constante (62). Sin embargo, Gálvez y col. (69), destacan que el proceso de la citrulinación deriva en la formación de anticuerpos anti PCC. Se ha identificado una asociación entre ciertos factores y un mayor riesgo de desarrollar AR, pudiendo manifestarse años antes de la aparición de los síntomas clínicos. En este contexto, los anticuerpos anti-PCC destacan por su alta especificidad para la enfermedad, convirtiéndose en una herramienta diagnóstica clave para diferenciar la AR de otras formas de artritis.

La eficacia global del FR fue significativamente menor en este grupo de pacientes (79,2%) comparada con la de anti-CCP. Este rendimiento limitado subraya las restricciones del FR como herramienta diagnóstica única. Esto permitió confirmar la hipótesis del estudio (H1) donde se esperaba que la comparación de las pruebas permitiría evidenciar un mayor rendimiento de la prueba de anticuerpos anti PCC frente al FR en el diagnóstico de la AR con una significativa eficacia de la prueba en cuanto a sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo en el grupo de pacientes del estudio. No obstante, en la especificidad y el valor predictivo positivo fueron similares. Es importante destacar que ambos marcadores obtuvieron valores iguales en

especificidad y valor predictivo positivo, lo que puede sugerir que el FR aún posee utilidad complementaria en determinados contextos diagnósticos. Sin embargo, su uso aislado podría no ser suficiente para garantizar un diagnóstico preciso en pacientes con sospecha de AR.

Estas premisas son confirmadas por Steiner y Toes (70) quienes describen que la AR se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que son marcadores serológicos distintivos de la enfermedad. En los últimos años, se han obtenido nuevos conocimientos sobre la biología, la inmunogenética y la relevancia clínica de estos autoanticuerpos, que merecen ser analizados con más detalle. Como hallazgos recientes se describe que los FR de pacientes con AR parecen dirigirse a epítomos distintos que son específicos para la AR., lo que aumenta su valor pronóstico; mientras que los estudios sobre la participación patogénica de anti PCC, sugieren que éstos están involucrados en la destrucción articular y la percepción del dolor, y, por otro lado, los efectos antiinflamatorios protectores pueden atribuirse a un subconjunto de anti PCC. Definitivamente la respuesta autoinmune en la AR es extremadamente compleja y aún está lejos de comprenderse por completo y la presencia tanto del FR como de anti PCC, no solo son valiosos biomarcadores diagnósticos, sino que también parecen desempeñar un papel fundamental en la fisiopatología de la AR.

A pesar que los resultados de la presente investigación refuerzan la recomendación de integrar el anti-CCP como el estándar válido en el algoritmo diagnóstico de la AR. Su capacidad para ofrecer resultados consistentes y altamente confiables, lo posiciona como una herramienta clave en el manejo clínico de esta enfermedad. Sin embargo, el FR podría considerarse como un marcador complementario clave, en especial en combinaciones con otros parámetros clínicos y de laboratorio. Togashi y col. (71), destacan que nuevas evidencias sugieren que el FR contribuye a los mecanismos patológicos, incluyendo la formación de inmunocomplejos y la activación de las vías del complemento, que exacerban el daño articular. Además, su valor pronóstico para predecir la gravedad de la enfermedad y la respuesta terapéutica ha recibido cada vez más atención. Estos hallazgos reafirman la importancia clínica de la medición del FR, 80 años después de su descubrimiento inicial.

El estudio muy reciente de Zhou, Li y Hu (72) no solo apoya esta recomendación, sino que al analizar el valor diagnóstico de las pruebas combinadas de anticuerpos anti PCC, anti-queratina (AKA), anti Carp y FR, extienden la utilidad de todos estos autoanticuerpos en el diagnóstico temprano de la AR, debido a la alta sensibilidad y especificidad demostrada. Futuros estudios podrían centrarse en explorar el rendimiento combinado del FR y anti-CCP, así como evaluar su

comportamiento en distintas etapas de la AR. Asimismo, sería valioso investigar el impacto de factores individuales, como comorbilidades o variaciones genéticas, en los niveles y utilidad de ambos marcadores, que no fueron considerados en esta investigación.

La investigación de Oskam y col. (73) sostiene que la AR se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, como FR, que se dirigen a la región constante de la IgG. Aunque los FR están asociados con la AR, también pueden encontrarse en otros trastornos y en personas sanas, lo que limita su utilidad diagnóstica. Sin embargo, el estudio identificó un subconjunto de FR específicos de la AR que se dirigen a un epítipo particular de la IgG-Fc, una característica que aún no se aplica en la práctica clínica.

En una cohorte prospectiva de 475 pacientes con artralgia seropositiva (IgM-FR o anti-PCC), seguidos durante cinco años o hasta el desarrollo de artritis, se utilizó un antígeno FR de próxima generación. Los resultados mostraron que los FR dirigidos al epítipo T3-17 estaban más fuertemente asociados con la progresión a artritis en comparación con las mediciones tradicionales de FR. Además, la combinación de este marcador con la detección de anti-PCC mejoró significativamente el rendimiento diagnóstico. Estos hallazgos sugieren que la detección de FR específicos de la enfermedad podría optimizar el diagnóstico de la AR y debería considerarse su implementación en la práctica clínica a corto y mediano plazo (42).

Epidemiológicamente, la AR afecta aproximadamente al 0,46% de la población mundial (2, 30); y entre los años 1990 y 2019, se observó un aumento notable tanto en las tasas de años de vida ajustados por discapacidad estandarizadas por edad como en las tasas de incidencia de AR en adultos jóvenes. Esta tendencia positiva fue particularmente evidente en las regiones con un índice sociodemográfico alto. Sin embargo, cabe destacar que el impacto de la AR en los adultos jóvenes de zonas de bajos ingresos de la región andina latinoamericana también fue considerable (74). Esta prevalencia subraya la necesidad de que el personal de salud, tengan un conocimiento sólido de la enfermedad y de su diagnóstico. De allí la importancia de los resultados obtenidos. Dada su naturaleza crónica y sistémica, el diagnóstico temprano y preciso de la AR es fundamental para iniciar intervenciones oportunas que puedan mitigar la progresión de la enfermedad y mejorar los resultados, en especial en la cohorte ecuatoriana analizada.

Conclusiones

La detección del factor reumatoide de los pacientes con sospecha de artritis reumatoide atendidos durante el año 2024 en el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio “Dr. Efrén Jurado López”, evidenció una positividad de 78,3%, lo que indica la necesidad de profundizar en el análisis del papel del factor reumatoide como herramienta diagnóstica en el contexto local.

Las concentraciones de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado en los pacientes seleccionados, la positividad fue aún mayor, alcanzando el 99,1%, hallazgo que confirma su utilidad diagnóstica.

La evaluación de la efectividad diagnóstica del factor reumatoide y los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado en la detección la artritis reumatoide según la sensibilidad, especificidad y valores predictivos en los pacientes del estudio, evidenció un 100% en todos los indicadores de rendimiento diagnóstico evaluados para la prueba de anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado al comparar con la de factor reumatoide, cuya sensibilidad y valor predictivo negativo fueron menor, sugiriendo priorizar la prueba de anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado como herramienta diagnóstica inicial en pacientes con sospecha de artritis reumatoide, con el uso combinado con el factor reumatoide, a pesar de sus limitaciones.

Recomendaciones

Se recomienda promover el uso de anti-PCC como prueba principal, dada su superioridad en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, priorizando su uso como herramienta diagnóstica inicial en pacientes con sospecha de artritis reumatoide.

También la valoración de la implementación de pruebas complementarias y combinadas de la detección de FR con otros marcadores, para mejorar la especificidad y precisión del diagnóstico en casos ambiguos.

Realizar estudios prospectivos que den seguimiento longitudinal de pacientes positivos, para evaluar la progresión de artralgia hacia artritis reumatoide en pacientes con FR positivo, especialmente en los casos de presentación clínica incierta.

Realizar revisión de protocolos diagnósticos locales para ajustar los criterios de inclusión del anti PCC y el FR como marcador en las guías locales para optimizar el diagnóstico precoz y su correlación con manifestaciones clínicas.

Referencias

1. Kwon EJ, Ju JH. Impact of Posttranslational Modification in Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Focusing on Citrullination, Carbamylation, and Acetylation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10576. doi: 10.3390/ijms221910576. PMID: 34638916; PMCID: PMC8508717.
2. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):863-877. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0. PMID: 33175207.
3. Díaz-González F, Hernández-Hernández MV. Artritis reumatoide, *Medicina Clínica*. 2023; 161(12): 533-542. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.07.014>.
4. Li R, Yuan X, Ou Y. Global burden of rheumatoid arthritis among adolescents and young adults aged 10-24 years: A trend analysis study from 1990 to 2019. *PLoS One*. 2024;19(4):e0302140. doi: 10.1371/journal.pone.0302140. PMID: 38625989; PMCID: PMC11020938.
5. Rodríguez Puga R, Dueñas Rodríguez Y. Estudio de factores clínicos y epidemiológicos en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea. *Rev. Finlay*. 2023; 13(4): 404-413. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342023000400404&lng=es.
6. Juge PA, Wemeau L, Ottaviani S, Desjeux G, Zhuo J, Vannier-Moreau V, et al. Increased mortality in patients with RA-associated interstitial lung disease: data from a French administrative healthcare database. *RMD Open*. 2023;9(4): e003491. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003491. PMID: 38053461; PMCID: PMC10693852.
7. Reyes Baque J, Merchán Ponce H; Fernández Aguilar M. Inflamación articular por artritis reumatoide en una población ecuatoriana de adultos mayores. *Reciamuc*. 2028; 2(1). DOI: 10.26820/reciamuc/2.1.2018.714-724
8. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. 2018; 45(2):237-255. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.010. PMID: 29759122.
9. Hermosillo-Villafranca JA, Guillén-Lozoya AH, Vega-Morales D, Pérez-Onofre I, Gracia-Aréchiga TS, Garza-Elizondo MA, et al. Role of rheumatoid factor isotypes and anti-citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of non-selected patients with inflammatory arthralgia. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(1):12-15. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2019.03.001. PMID: 31399351.
10. Kissel T, Hafkenscheid L, Wesemael TJ, Tamai M, Kawashiri SY, Kawakami A, et al. IgG Anti-Citrullinated Protein Antibody Variable Domain Glycosylation Increases Before the

- Onset of Rheumatoid Arthritis and Stabilizes Thereafter: A Cross-Sectional Study Encompassing ~1,500 Samples. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1147-1158. doi: 10.1002/art.42098. PMID: 35188715; PMCID: PMC9544857.
11. Hammam N, El-Husseiny PN, Al-Adle SS, Samy N, Elsaid NY, El-Essawi DF, et al; Egyptian College of Rheumatology (ECR) Rheumatoid Arthritis (ECR-RA) Study Group. Clinical implications of seropositive and seronegative autoantibody status in rheumatoid arthritis patients: A comparative multicentre observational study. *Rheumatol Immunol Res.* 2024;5(1):57-65. doi: 10.1515/rir-2024-0007. PMID: 38571932; PMCID: PMC10985701.
 12. Pekdiker M, Oğuzman H. The first involved joints and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol.* 2024;39(2):274-284. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2024.10417. PMID: 38933716; PMCID: PMC11196237.
 13. Cunningham KY, Hur B, Gupta VK, Arment CA, Wright KA, Mason TG, et al. Patients with ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis show different serological autoantibody repertoires and autoantibody associations with disease activity. *Sci Rep.* 2023;13(1):5360. doi: 10.1038/s41598-023-32428-4. PMID: 37005480; PMCID: PMC10066987.
 14. Sobhy N, Ghoniem SA, Eissa BM, Kamal A, Medhat A, Elsaid NY. Disease characteristics in high versus low titers of rheumatoid factor or anti-citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist.* 2022;44(4):325-8.
 15. Falkenburg WJJ, von Richthofen HJ, Rispens T. On the origin of rheumatoid factors: Insights from analyses of variable region sequences. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 48(4):603-610. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.006. PMID: 30032973.
 16. Motta F, Bizzaro N, Giavarina D, Franceschini F, Infantino M, Palterer B, et al. Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis diagnosis and prognosis: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open.* 2023; 9(3): e002817. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002817. PMID: 37541740; PMCID: PMC10407415.
 17. Vallée-Vásquez MJ, Pérez Méndez GJ, Silva Fuentes YJ. Manifestaciones extraarticulares en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Parag Reumatol.* 2024; 10(1): 7-13. <https://doi.org/10.18004/rpr/2024.10.01.7>.
 18. Kolarz B, Podgorska D, Podgorski R. Insights of rheumatoid arthritis biomarkers. *Biomarkers.* 2021;26(3):185-195. doi: 10.1080/1354750X.2020.1794043. PMID: 32662676.

19. Cruz-CastilloY, Montero N, Salazar-Ponce R, Villacís-Tamayo R. Calidad de vida en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide: un estudio transversal. *Reumatología Clínica*. 2019; 15(5): 296-300. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.08.012.
20. 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*. 2021;22(2):686. doi: 10.3390/ijms22020686. PMID: 33445768; PMCID: PMC7828258.
21. Van Hoovels L, Studenic P, Sieghart D, Steiner G, Bossuyt X, Rönnelid J. Impact of autoimmune serology test results on RA classification and diagnosis. *J Transl Autoimmun*. 2022; 5:100142. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100142. PMID: 35036891; PMCID: PMC8749172.
22. Sieghart D, Konrad C, Swiniarski S, Haslacher H, Aletaha D, Steiner G. The diagnostic and prognostic value of IgG and IgA anti-citrullinated protein antibodies in patients with early rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2023; 13:1096866. doi: 10.3389/fimmu.2022.1096866. PMID: 36685579; PMCID: PMC9849943.
23. Balaji D, Mohanasundaram K, Gopalakrishnan KV, Suthakaran PK. Anti-carbamylated Protein Antibodies Positivity in Rheumatoid Arthritis and Its Association with Rheumatoid Factor and Anti-cyclic Citrullinated Protein Antibodies. *Cureus*. 2024;16(7): e63652. doi: 10.7759/cureus.63652. PMID: 39092366; PMCID: PMC11293019.
24. Hernández-Huirache HG, Armenta-Medina D, Rodea-Montero ER. Clinical, Immunological and Inflammatory Characteristics among Mexican Children with Different Subtypes of Juvenile Idiopathic Arthritis: Exploring the Correlation between Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) and Rheumatoid Factor (RF). *Pediatr Rep*. 2024;16(1):151-162. doi: 10.3390/pediatric16010014. PMID: 38391002; PMCID: PMC10885026.
25. Guo L, Wang J, Li J, Yao J, Zhao H. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024; 15:1455346. doi: 10.3389/fimmu.2024.1455346. PMID: 39534599; PMCID: PMC11554464.
26. Li Z, Luo C, Wu L, Wu X, Meng X, Chen X, et al. Application value of anti-carbamylated protein antibody in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2024;56(4):729-734. Chinese. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2024.04.029. PMID: 39041572; PMCID: PMC11284480.
27. Goff SH, Bergstedt DT, Feser ML, Moss L, Mikuls TR, Edison JD, et al. Multi-Autoantibody Testing Identifies Expansion of Reactivity to Targeted Antigens Before a Diagnosis of

- Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2024;6(9):587-597. doi: 10.1002/acr2.11704. PMID: 38950890; PMCID: PMC11506557.
28. Satiş H, Erden A, Bilgin E, Ayan G, Armağan B, Tecer D, et al. Nationwide study on the prevalence of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide positivity and their contribution to rheumatoid arthritis diagnosis. *Turk J Med Sci.* 2024;54(5):949-955. doi: 10.55730/1300-0144.5872. PMID: 39473762; PMCID: PMC11518367.
29. Lend K, Lampa J, Padyukov L, Hetland ML, Heiberg MS, Nordström DC, et al. Association of rheumatoid factor, anti-citrullinated protein antibodies and shared epitope with clinical response to initial treatment in patients with early rheumatoid arthritis: data from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(12):1657-1665. doi: 10.1136/ard-2024-226024. PMID: 39079894; PMCID: PMC11671985.
30. Almutairi K, Inderjeeth C, Preen DB, Keen H, Nossent J. The prevalence of rheumatoid arthritis in Western Australia. *BMC Rheumatol.* 2022;6(1):93. doi: 10.1186/s41927-022-00324-5. PMID: 36585680; PMCID: PMC9804946.
31. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584. PMID: 20872595.
32. Domínguez Freire ND, Alban Fierro PE, Carvajal Santana GE, Simbaña Paucar FM. Artritis reumatoide: una visión general. *Rev Cuba Reumatol.* 2022; 24(2): e1020. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962022000200008&lng=es.
33. Aiman AQ, Nesrin M, Amal A, Nassar AD. A new tool for early diagnosis of rheumatoid arthritis using combined biomarkers; synovial MAGE-1 mRNA and serum anti-CCP and RF. *Pan Afr Med J.* 2020; 36:270. doi: 10.11604/pamj.2020.36.270.21827. PMID: 33088399; PMCID: PMC7545977.
34. Sulaiman FN, Wong KK, Ahmad WAW, Ghazali WSW. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is highly associated with rheumatoid factor and radiological defects in rheumatoid arthritis patients. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12): e14945. doi: 10.1097/MD.00000000000014945. PMID: 30896663; PMCID: PMC6709297.
35. Ha JW, Hong YJ, Cha HJ, Moon JD, Pyo JY, Lee SW, Park YB, Park CH, Song JJ. A retrospective analysis of the relationship between anti-cyclic citrullinated peptide antibody and

- interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Sci Rep.* 2022; 12(1):19253. doi: 10.1038/s41598-022-23180-2. PMID: 36357514; PMCID: PMC9649731.
36. Ramos KC, Macías MDPC. Microdevice immunoassay with conjugated magnetic nanoparticles for rapid anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) detection. *Talanta.* 2021; 224:121801. doi: 10.1016/j.talanta.2020.121801. PMID: 33379028.
 37. Ahn SS, Pyo JY, Song JJ, Park YB, Lee SW. Anti-Citrullinated Peptide Antibody Expression and Its Association with Clinical Features and Outcomes in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(4):558. doi: 10.3390/medicina58040558. PMID: 35454396; PMCID: PMC9025032.
 38. Westerlind H, Kastbom A, Rönnelid J, Hansson M, Alfredsson L, Mathsson-Alm L, et al. The association between autoantibodies and risk for venous thromboembolic events among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 62(6):2106-2112. doi: 10.1093/rheumatology/keac601. PMID: 36255271; PMCID: PMC10234203.
 39. Rönnelid J, Turesson C, Kastbom A. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis - Laboratory and Clinical Perspectives. *Front Immunol.* 2021; 12:685312. doi: 10.3389/fimmu.2021.685312. PMID: 34054878; PMCID: PMC8161594.
 40. Arima H, Koirala S, Nema K, Nakano M, Ito H, Poudel KM, et al. High prevalence of rheumatoid arthritis and its risk factors among Tibetan highlanders living in Tsarang, Mustang district of Nepal. *J Physiol Anthropol.* 2022;41(1):12. doi: 10.1186/s40101-022-00283-3. PMID: 35366946; PMCID: PMC8976395.
 41. Falkenburg WJJ, von Richthofen HJ, Rispens T. On the origin of rheumatoid factors: Insights from analyses of variable region sequences. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 48(4):603-610. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.006. PMID: 30032973.
 42. Oskam N, Ooijevaar-de Heer P, Kos D, van Boheemen L, van Schaardenburg D, Wolbink G, Rispens T. Next-generation rheumatoid factor assay provides improved predictive power for the development of arthritis in patients at risk. *RMD Open.* 2024;10(3): e004172. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004172. PMID: 39164049; PMCID: PMC11337662.
 43. Ho CTK, Mok CC, Cheung TT, Kwok KY, Yip RML; Hong Kong Society of Rheumatology. Management of rheumatoid arthritis: 2019 updated consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol.* 2019;38(12):3331-3350. doi: 10.1007/s10067-019-04761-5. PMID: 31485846.

44. Westra J, Brouwer E, Raveling-Eelsing E, Arends S, Eman Abdulle A, Roozendaal C, et al. Arthritis autoantibodies in individuals without rheumatoid arthritis: follow-up data from a Dutch population-based cohort (Lifelines). *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):658-666. doi: 10.1093/rheumatology/keaa219. PMID: 32594174; PMCID: PMC7850523.
45. Rydell E, Forslind K, Nilsson JÅ, Karlsson M, Åkesson KE, Jacobsson LTH, et al. Predictors of radiographic erosion and joint space narrowing progression in patients with early rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):27. doi: 10.1186/s13075-020-02413-7. PMID: 33446222; PMCID: PMC7809738.
46. Terao C, Brynedal B, Chen Z, Jiang X, Westerlind H, Hansson M, et al. Distinct HLA Associations with Rheumatoid Arthritis Subsets Defined by Serological Subphenotype. *Am J Hum Genet*. 2019;105(4):880. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.09.018. PMID: 31474319; PMCID: PMC6731376.
47. Wysocki T, Olesińska M, Paradowska-Gorycka A. Current Understanding of an Emerging Role of HLA-DRB1 Gene in Rheumatoid Arthritis-From Research to Clinical Practice. *Cells*. 2020;9(5):1127. doi: 10.3390/cells9051127. PMID: 32370106; PMCID: PMC7291248.
48. Nemtsova MV, Zaletaev DV, Bure IV, Mikhaylenko DS, Kuznetsova EB, Alekseeva EA, et al. Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Front Genet*. 2019; 10:570. doi: 10.3389/fgene.2019.00570. PMID: 31258550; PMCID: PMC6587113.
49. Kalinkovich A, Gabdulina G, Livshits G. Autoimmunity, inflammation, and dysbiosis mutually govern the transition from the preclinical to the clinical stage of rheumatoid arthritis. *Immunol Res*. 2018;66(6):696-709. doi: 10.1007/s12026-018-9048-x. PMID: 30498956.
50. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022; 13:1001025. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025. PMID: 36405711; PMCID: PMC9672845.
51. Sorić Hosman I, Kos I, Lamot L. Serum Amyloid A in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Compendious Review of a Renowned Biomarker. *Front Immunol*. 2021; 11:631299. doi: 10.3389/fimmu.2020.631299. PMID: 33679725; PMCID: PMC7933664.
52. Zhou J, Dai Y, Lin Y, Chen K. Association between serum amyloid A and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2022; 52:151943. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.12.011. PMID: 35027248.

53. Sahin D, Di Matteo A, Emery P. Biomarkers in the diagnosis, prognosis and management of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Ann Clin Biochem.* 2025;62(1):3-21. doi: 10.1177/00045632241285843. PMID: 39242085; PMCID: PMC11707974.
54. Haro Sarango A, Chisag Pallmay E, Ruiz Sarzosa J, Caicedo Pozo J. Tipos y clasificación de las investigaciones. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias.* 2024; 5(2): 956–966. <https://doi.org/10.56712/latam.v5i2.1927>
55. Fernández- Matías R. El Cálculo del Tamaño Muestral en Ciencias de la Salud: Recomendaciones y Guía Práctica. *MOVE.* 2023;5(1):481-503. Disponible en: <https://publicaciones.lasallecampus.es/index.php/MOVE/article/view/915>
56. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos. 2020. Disponible en <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
57. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Reglamento sustitutivo del reglamento para la aprobación y seguimiento de Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) y Comités de Ética Asistenciales para la Salud (CEAS). Acuerdo Ministerial 00005-2022. Quinto Suplemento N° 118 - Registro Oficial. Disponible en: <https://ceish.itsup.edu.ec/acuerdo.php>
58. Asamblea Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Protección de Datos Personales. 2021. Disponible en: <https://www.telecomunicaciones.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Ley-Organica-de-Datos-Personales.pdf>
59. Inserto de instrucciones Kit de factor reumatoide (Método inmunoturbidimétrico). Mindray. 2024. Disponible en: <https://desego.com/wp-content/uploads/2022/07/INSERTO-Factor-Reumatoide-RF-II.pdf?srsltid=AfmBOopspPo7w7xK6LcTbPrvEZkttznv33C9MBY3LnJkFvTU9j-3HMkT>
60. Manual de Instrucción de la prueba AESKULISA para anticuerpos anti PCC. 2024. Disponible en: <https://www.aesku.com/index.php/ifu-download/307-3166-aeskulisa-ccp-instruction-manual-sp/file>
61. Vizcaíno-Salazar GJ. Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Med Lab.* 2017; 23(7-8):365-386. doi: <https://doi.org/10.36384/01232576.34>.

62. Domínguez Freire ND, Alban Fierro PE, Carvajal Santana GE, Simbaña Paucar FM. Artritis reumatoide: una visión general. *Rev Cuba Reumatol.* 2022; 24(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962022000200008&lng=es.
63. González ML, Rueda J, González H, Cantoray E, Martínez A. Artritis reumatoide temprana: resultados clínicos y funcionales de una cohorte en un centro de alta complejidad, Cali-Colombia. *Rev Colomb Reumatol.* 2016; 23(3): 148–154. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.04.0040121-8123/©2016>.
64. Durán Y, y Andrade-Vera E. Factor reumatoide y antecedentes clínicos asociados a la prevalencia de enfermedad reumática en adultos de Chone provincia de Manabí. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar.* 2022; 6(2) 597-612. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i2.1909
65. Fuentes-Sánchez ET, Ponce-Pincay RA. Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y artritis reumatoidea en adultos atendidos en un laboratorio clínico privado en Jipijapa, del periodo 2023. *MQRInvestigar.* 2024; 8(1):4253-6. Disponible en: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/1114>
66. Irure-Ventura J, Díaz-Toledo M, Palazuelos-Cayón N, López-Hoyos M. Impact of Likelihood Ratios of Rheumatoid Factor and Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody in Clinical Diagnosis of Rheumatoid Arthritis by Two Available Platforms. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(2):135. doi: 10.3390/diagnostics15020135. PMID: 39857019; PMCID: PMC11763349.
67. Trier NH, Houen G. Epitope Specificity of Anti-Citrullinated Protein Antibodies. *Antibodies (Basel).* 2024;6(1):5. doi: 10.3390/antib6010005. PMID: 31548521; PMCID: PMC6698845.
68. Chang PY, Yang CT, Cheng CH, Yu KH. Diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(9):880-6. doi: 10.1111/1756-185X.12552. PMID: 25940989.
69. Gálvez Vila RM, Reyes Flores C, Cabrera Quiñones D. Papel de la citrulinación en la patogénesis de la artritis reumatoidea. *EsTuSalud.* 2025; 7(2025): e389. Disponible en: <https://revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/389>.
70. Steiner G, Toes REM. Autoantibodies in rheumatoid arthritis - rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibodies and beyond. *Curr Opin Rheumatol.* 2024; 36(3): 217-224. doi: 10.1097/BOR.0000000000001006. PMID: 38411194; PMCID: PMC11139241.

71. Togashi T, Ishihara R, Watanabe R, Shiomi M, Yano Y, Fujisawa Y, et al. Rheumatoid Factor: Diagnostic and Prognostic Performance and Therapeutic Implications in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2025; 14(5):1529. doi: 10.3390/jcm14051529. PMID: 40094988; PMCID: PMC11900400.
72. Zhou Q, Li N, Hu J. Diagnostic Value of Combined Test of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody, AKA Antibody, Carp Antibody, and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2025; 28(1): e70058. doi: 10.1111/1756-185X.70058. PMID: 39791544.
73. Oskam N, Ooijevaar-De Heer P, Kos D, Jeremiasse J, van Boheemen L, Verstappen GM, et al. Rheumatoid factor autoantibody repertoire profiling reveals distinct binding epitopes in health and autoimmunity. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(7):945-956. doi: 10.1136/ard-2023-223901. PMID: 37055152.
74. Zhang M, Li M, Hu H, Li X, Tian M. Global, regional, and national burdens of rheumatoid arthritis in young adults from 1990 to 2019. *Arch Med Sci*. 2024; 20(4):1153-1162. doi: 10.5114/aoms/183955. PMID: 39439705; PMCID: PMC11493039.

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).