



## Biomarcadores en la artritis reumatoide

Raimon Sanmartí\* y José A. Gómez-Puerta

Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de octubre de 2010

Aceptado el 30 de octubre de 2010

On-line el 5 de marzo de 2011

#### Palabras clave:

Biomarcadores

Artritis reumatoide

Diagnóstico

Anticuerpos frente a péptidos/proteínas

citrulinados

Pronóstico

Destrucción articular

### R E S U M E N

La búsqueda de biomarcadores en la artritis reumatoide (AR) ha sido objeto de interesantes investigaciones en los últimos años, aunque no siempre los resultados han sido relevantes. Se han estudiado múltiples biomarcadores en distintas localizaciones: marcadores solubles en sangre, orina y líquido sinovial o en el propio tejido sinovial, de distinta naturaleza: autoanticuerpos, marcadores genéticos, del «remodelado articular» y de diferentes medidas de desenlace: marcadores de diagnóstico y de pronóstico (destrucción articular, discapacidad, ausencia de remisión, mortalidad, respuesta al tratamiento antirreumático, etc.). En el presente artículo sólo se van a revisar las investigaciones sobre biomarcadores solubles, fundamentalmente en suero, relacionados con el diagnóstico y la destrucción articular en la AR.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Biomarkers in rheumatoid arthritis

#### A B S T R A C T

The search for biomarkers in rheumatoid arthritis (RA) has been the object of interesting research in the past few years, although results have not always been relevant. Several biomarkers, from several different locations (blood, urine, synovial fluid, synovial tissue) and of different nature (autoantibodies, genetic markers, joint remodeling markers), and related to different outcomes, diagnostic and prognostic markers (joint destruction, disability, lack of remission, mortality, response to anti-rheumatic treatment, etc.) have been studied. The present article reviews research only on soluble biomarkers, mainly those in serum, related to the diagnosis and joint destruction in RA.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Biomarcadores de diagnóstico en la artritis reumatoide

En los criterios diagnósticos o de clasificación de la AR que se han venido utilizando hasta la actualidad (criterios ACR 1987) sólo se incluye un biomarcador que es el factor reumatoide (FR). Este anticuerpo dirigido contra la fracción constante de la inmunoglobulina G se descubrió hace ya más de 50 años y ha constituido un elemento importante para el clínico como ayuda diagnóstica y marcador pronóstico en la AR. No obstante, su relativa falta de especificidad ha condicionado su uso e interpretación en la práctica clínica. Sin duda, el principal y más importante avance en el descubrimiento de nuevos biomarcadores en la AR han sido los denominados anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados (ACPA), que para algunos

autores serían los verdaderos «factores reumatoides»<sup>1</sup>, por su gran especificidad, mucho más elevada que la del FR, aunque no sean patognomónicos de la enfermedad. Los ACPA presentan se presentan hoy en día como los autoanticuerpos con un mejor balance sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de la AR<sup>2</sup>.

La importancia de los ACPA como marcadores diagnósticos queda bien reflejada en los recientemente consensuados nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR de la AR<sup>3</sup>, que no vamos a detallar pues son objeto de revisión en otro capítulo de la presente monografía. En estos nuevos criterios aparecen, en comparación con los de la ACR de 1987, además de los reactantes de fase aguda (PCR y VSG), los ACPA, situándose a un nivel equiparable al del FR. Diferentes estudios han demostrado la gran utilidad de los ACPA como marcadores predictivos de evolución o diagnóstico de AR en aquellos pacientes que se presentan en las consultas o clínicas de artritis de inicio como artritis indiferenciadas o inclasificables. El mejor ejemplo viene representado por un estudio holandés donde

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sanmarti@clinic.ub.es](mailto:sanmarti@clinic.ub.es) (R. Sanmartí).

**Tabla 1**  
Sensibilidad y especificidad de autoanticuerpos en el suero de pacientes con artritis reumatoide según diferentes estudios<sup>a</sup>

Autoanticuerpos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Factor reumatoide	65-80%	85%
Anti-péptidos citrulinados	60-80%	95-98%
Anti-RA33	30-35%	96%
Anti-colágeno tipo II	30%	NE
Anti-GPI	15-64%	70%
Anti-BiP	63-73%	65-99%
Anti-calpastatina	5-83%	96%
Anti-ro (SSA)	3-15%	NE
Antifosfolipídicos/anticardiolipina	12-48%	NE
ANCA	0-70%	NE

ANCA: anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos; BiP: *endoplasmic reticulum chaperone binding proteina*; GPI: glucosa-6-fosfato isomerasa; NE: no evaluado.

<sup>a</sup> Tomado de Sanmartí et al<sup>2</sup>.

de 318 pacientes con artritis indiferenciadas (de una muestra total de 936 artritis de inicio) el 93% de los que tenían ACPA positivos fueron finalmente diagnosticados de AR por sólo el 25% de los que fueron ACPA negativos en un seguimiento de 3 años. La razón de probabilidad para el diagnóstico de AR en los ACPA positivos frente a los negativos fue de 16,7<sup>4</sup>.

En cuanto al papel diagnóstico de los ACPA en la AR, revisaremos tres aspectos que pueden tener interés para la práctica clínica.

### Sensibilidad y especificidad de los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados

La sensibilidad de los ACPA en los diferentes estudios suele ser similar al FR (tabla 1), identificando aproximadamente a unas dos terceras partes de los pacientes con AR. No obstante, existen ciertas discrepancias entre los diferentes estudios que, en muchas ocasiones, se relacionan con el tipo de población estudiada. Así, en los pacientes con AR evolucionada, la sensibilidad suele ser mayor (más del 65%), mientras que en las series de AR de inicio suele ser inferior, del orden del 50-60%<sup>5</sup>. Posiblemente esta circunstancia refleja que en las AR evolucionadas el diagnóstico de AR es más consistente y que se trata posiblemente de los casos más graves, ya los ACPA identifican esta población con mayor destrucción articular. Existe una notable asociación entre los ACPA y el FR, ya que la frecuencia de ACPA es mayor en la AR FR+ que la que tiene el FR-. En un estudio realizado por nuestro grupo, la frecuencia de ACPA (medidos a través de dos técnicas distintas) en las AR FR+ fue del 83-88%, mientras que en las AR FR- fue del 40-54%. Esta última cifra indica que el porcentaje actual de verdaderos seronegativos (FR y ACPA negativos) se reduce considerablemente y se situaría alrededor del 10-15% de nuestros pacientes con AR<sup>6</sup>.

Los ACPA son, sin duda, los marcadores serológicos más específicos de la AR, con una especificidad del 98-99% en algunos estudios. Cabe resaltar no obstante que estas especificidades tan altas se obtienen cuando la población con AR se compara con población sana; es decir sólo el 1-2% de los individuos sanos tienen ACPA. No obstante, la especificidad, aun siendo muy alta, es algo inferior cuando se compara con pacientes con otras enfermedades reumáticas que pueden considerarse en el diagnóstico diferencial de la AR, como es el caso de la artritis psoriásica, el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren y otras enfermedades sistémicas. Así, por ejemplo, el 7,6% de pacientes con LES tiene ACPA positivos en un estudio de nuestro grupo<sup>7</sup> y otros estudios encuentran un porcentaje similar, no superior al 10%, en la población con artritis psoriásica<sup>8</sup> o síndrome de Sjögren<sup>9</sup>. Llama la atención que en estos pacientes la frecuencia de poliartrosis suele ser superior que en los que no presentan ACPA<sup>9</sup>, y queda la duda en algunos casos de si se trata de la coexistencia de dos enfermedades o que los ACPA serían marcadores de artritis en estas poblaciones. Los ACPA,

**Tabla 2**  
Prevalencia y media de los niveles de ACPA (anti-CCP2) en pacientes con AR y en 4 poblaciones control.

	N.º total	N.º positivos (%)	Media (DE)
Artritis reumatoide	322	238 (72)	842 (605)
Lupus eritematoso sistémico	119	9 (7,5)	205 (305)
Virus de la hepatitis C	84	1 (1)	46
Artritis psoriásica	133	4 (3)	120 (84)
Donante sanos	307	6 (2)	67 (37)

Tomado de Sanmartí et al<sup>7</sup>.

en cambio, son casi siempre negativos en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C, una de las entidades que más frecuentemente ocasiona un «falso FR» positivo<sup>7</sup>.

### Importancia de los niveles (concentraciones) de anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados

No sólo la presencia o ausencia de ACPA puede tener un interés diagnóstico en la AR, sino que los niveles pueden ser también importantes. Esta circunstancia quedaría reflejada claramente en los nuevos criterios de la AR (ACR/EULAR 2010), donde se considera que los niveles altos de FR y ACPA ponderan más (3 puntos) que los niveles bajos (2 puntos)<sup>3</sup>. El punto de corte que separa niveles positivos bajos de positivos altos se ha establecido, creemos que de manera bastante empírica, en el triple del punto de corte que separa los valores positivos de los negativos<sup>3</sup>. Cuando analizamos en nuestra población<sup>7</sup>, las concentraciones de ACPA en los pacientes ACPA positivos de pacientes sin AR pudimos comprobar cómo en estas poblaciones (individuos sanos, LES, artritis psoriásica y hepatitis C) no sólo la frecuencia de ACPA era muy inferior a la AR, sino que las concentraciones de ACPA eran también claramente inferiores a las de los pacientes con AR (tabla 2).

Sólo existe una entidad donde la frecuencia y las concentraciones de ACPA son similares a los de la AR, que es el reumatismo palindrómico (RP)<sup>10</sup>. Es bien conocido que el RP puede ser una forma de presentación de la AR, ya que muchos pacientes acaban desarrollando esta enfermedad durante el seguimiento<sup>11</sup>; en este sentido, los pacientes ACPA tendrían una mayor predisposición a esta evolución. No obstante, no es menos cierto que muchos de los pacientes con RP y niveles altos de ACPA son seguidos en nuestra consulta sin haber desarrollado una artritis persistente después de varios años de seguimiento. Es por este motivo que se podría considerar esta entidad como una forma frustrada de AR en muchos casos<sup>10</sup>. A nivel práctico, consideramos que en los pacientes con clínica compatible con RP pero que no presentan ACPA debe aumentarse la sospecha de otras formas de artritis intermitente de presentación clínica similar, como una enfermedad de Whipple u otras enteropatías inflamatorias<sup>11</sup>. En este sentido, es interesante la reciente observación de una mayor frecuencia de mutaciones en el gen de la fiebre mediterránea familiar en nuestros pacientes con RP y ACPA negativos<sup>12</sup>.

### Métodos de determinación de los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados

Existen diferentes métodos de determinación de ACPA, la mayoría utilizan una prueba de enzimoimmunoensayo sobre un sustrato antigénico de péptidos cíclicos citrulinados de segunda generación: los denominados CCP2<sup>13</sup>. Estos péptidos citrulinados se obtienen de manera sintética y no tienen homología conocida con ninguna proteína humana. Son los más utilizados en la práctica clínica, con un nivel de sensibilidad superior a la obtenida con los CCP1, donde la secuencia peptídica corresponde a la flagrina humana. Existen diferentes casas comerciales que utilizan la prueba de ELISA para CCP2, con una muy buena correlación entre ellos, sin que existan

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3383394>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3383394>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)