

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Modificaciones en los títulos de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ANTI-CCP) con el uso de agentes antifactor de necrosis tumoral alfa (ANTI-TNF) en pacientes con artritis reumatoide

Carlos Loaiza-Cárdenas,* Jessica Daniela Murillo-Vázquez,** Edsaúl Emilio Pérez-Guerrero,** David Bonilla-Lara,** Érika Anita Aguilar-Chávez,*** Laura González-López ****

RESUMEN. Los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados son un tipo de autoanticuerpo, los cuales están dirigidos contra las proteínas citrulinadas en los pacientes con artritis reumatoide. Los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados se pueden encontrar como títulos séricos elevados en etapas tempranas de la enfermedad y están asociados a la artritis erosiva. El factor de necrosis tumoral está implicado en la patogénesis del proceso inflamatorio en pacientes con artritis reumatoide y es un blanco terapéutico para lograr un mejor control de la enfermedad. Al momento actual, una de las terapias más efectivas para lograr un control de la artritis reumatoide incluye a los agentes antifactor de necrosis tumoral, pero su efecto clínico sobre los autoanticuerpos en artritis reumatoide no está del todo identificado. Esta revisión evalúa la evidencia conocida del efecto del uso de agentes antifactor de necrosis tumoral en los títulos séricos de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados en estudios longitudinales.

Palabras clave: Artritis reumatoide, anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), factor de necrosis tumoral α (TNF), agentes anti-TNF.

ABSTRACT. Anticyclic citrullinated peptide antibodies constitute auto-antibodies directed against to citrullinated proteins that are highly prevalent in rheumatoid arthritis. High titles of anticyclic citrullinated peptide antibodies in serum can be observed in early stages of erosive disease. Tumor necrosis factor-alpha plays a relevant role on the pathogenesis of inflammatory process in rheumatoid arthritis and constitutes a target for some therapies with the aim to obtain a significant control of the disease activity. To date, antitumor necrosis factor-alpha agents are one of the most effective strategies to achieve the appropriate control of disease activity in rheumatoid arthritis, although the clinical effect of these agents on the antibodies titles are not well identified. This non-systematic review evaluates the evidence observed in longitudinal studies about the effect of antitumor necrosis factor-alpha agents on the serum levels on anticyclic citrullinated peptide antibodies.

Key words: Rheumatoid arthritis, anticyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), tumor necrosis factor-alpha (TNF), anti-TNF agents.

* Hospital General Regional 180 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

** Programa de Doctorado en Farmacología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

*** Unidad de Medicina Familiar número 2, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

**** Hospital General Regional 110 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Correspondencia:

Dra. Laura González-López

Avenida Salto del Agua No. 2192, Colonia Jardines del Country, 44210 Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono y fax: (0133) 3854 1369

E-mail: dralauragonzalez@prodigy.net.mx

Recibido: 22 de julio de 2013. Aceptado con modificaciones: 30 de agosto de 2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y articular de etiología desconocida que se caracteriza por la afección predominantemente de las articulaciones periféricas de forma simétrica, la cual es producida por la inflamación de la membrana sinovial con formación de un tejido de granulación de origen sinovial denominada *pannus*; esto lleva a la destrucción ósea y del cartílago adyacente.^{1,2} El infiltrado inflamatorio está compuesto predominantemente por macrófagos, fibroblastos, sinoviocitos, células plasmáticas, células dendríticas, linfocitos T y mastocitos.² De estas células, los macrófagos desempeñan un papel preponderante en la fisiopatología de la AR, debido a que producen algunas citocinas; éstas son moléculas de bajo peso molecular (< 30 KDa) que actúan como transmisores de señales intracelulares.³ Las principales citocinas producidas por macrófagos son el factor de necrosis tumoral (TNF) α , interleucinas (IL) 1, 6, 17, 18, 23, 27, 32 e interferón (IFN) γ , las cuales participan estimulando los procesos inflamatorios (*Cuadro I*).⁴⁻⁷

Algunas citocinas son consideradas proinflamatorias, mientras otras tienen mayormente acciones antiinflamatorias. En situaciones normales, las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias se encuentran en homeostasis, pero en la artritis reumatoide (AR) el equilibrio se pierde, siendo predominantes las citocinas proinflamatorias como el TNF. Se ha demostrado que el TNF está implicado en la fisiopatología de AR donde se ha observado en cantidades aumentadas en el suero y en líquido sinovial. Además, TNF en conjunto con IL-1 estimulan la proliferación en la membrana sinovial y por ende la formación de *pannus*. Esta sobreproducción de TNF favorece la liberación de otras citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6 y, con ello, la estimulación de la producción de metaloproteasas, migración celular y resorción ósea y del cartílago.⁸

En general, se considera que TNF es una citocina proinflamatoria producida por monoci-

Cuadro I. Principales citocinas producidas por macrófagos involucradas en AR.

Citocina	Función
IL-1 β	Media la destrucción de cartílago y hueso a través de la destrucción de metaloproteínas y disminución de síntesis de glucosaminoglucanos.
IL-6	Contribuye en procesos inflamatorios y degenerativos de AR por diversos mecanismos. Se ha relacionado con una alta actividad de la enfermedad.
IL-17	Induce inflamación de tejido e induce la expresión de otras citocinas.
IL-18	Induce activación de linfocitos T citotóxicos y células NK.
IL-23	Induce expresión de COX-2 y con esto la producción de prostaglandina E2 contribuyendo en los procesos inflamatorios.
IL-27	Estimula la actividad T citotóxica, induce el cambio de isotopo de inmunoglobulinas en el linfocito B, así como diversos efectos sobre las células del sistema inmunológico innato.
IL-32	No se ha descrito bien su función, sin embargo hay evidencias directas de su implicación en la fisiopatología de AR.
TNF	Estímulo importante de células productoras de mediadores inflamatorios.

IL: Interleucina, TNF α : factor de necrosis tumoral; AR: artritis reumatoide; NK: natural killer; COX-2: ciclooxigenasa 2.

tos, macrófagos, mastocitos, células dendríticas y células endoteliales; ésta posee, además, una diferente participación en el sistema inmunitario, incluyendo propiedades proinflamatorias, efectos citotóxicos, la regulación de células de adhesión y caquexia, así como ser mediador en la respuesta a bacterias Gram (-).^{5,9}

El TNF estimula a los linfocitos B para su transformación en células plasmáticas, llevando a cabo la producción de autoanticuerpos; también es un estímulo para los linfocitos T, las células presentadoras de antígeno (CPA) y los fibroblastos. Además, TNF activa al endotelio vascular para la expresión de moléculas de adhesión y aumenta la permeabilidad vascular, provocando así la entrada de IgG al espacio intersticial.^{4,5}

Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ANTI-CCP)

Durante las últimas décadas, la presencia de diversos autoanticuerpos ha sido asociada con la AR (*Cuadro II*); entre éstos se destacan los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP).^{10,11} Estos autoanticuerpos actúan contra las proteínas citrulinadas que se encuentran en el líquido sinovial y que reaccionan contra los péptidos antigénicos, tales como la filagrina epidérmica humana y la profilagrina.^{12,13} La filagrina se encuentra implicada en los procesos de organización de las estructuras del citoesqueleto, en las células epiteliales; además se sintetiza como una proteína precursora grande fosforilada llamada profilagrina.¹⁴ Durante la diferenciación de las células epiteliales la profilagrina sufre un proceso postraducciona de citrulinación; esta citrulinación consiste en la sustitución de un residuo de arginina (con carga positiva) por citrulina (con carga neutra). Este proceso es catalizado por la enzima peptidil arginina diamidasa (PAD), una enzima calcio-dependiente y de la cual se han encontrado seis isoformas, donde además las enzimas PAD 2 y 4 tienen una mayor relevancia en la AR.¹⁰ La primera prueba confiable para la detección de anti-CCP fue desarrollada por Schellekens y colaboradores durante un estudio en el que se

incluyeron pacientes con AR, controles sanos y pacientes con algún tipo de infección; se obtuvo una especificidad del 98% y una sensibilidad del 68% para el diagnóstico de AR.¹⁵ Posteriormente, se desarrolló la segunda generación de pruebas para la detección de anti-CCP (anti-CCP2) en la que se obtuvo una mayor especificidad y sensibilidad; ésta fue de 96.1% y 77% respectivamente.¹⁶ Recientemente se ha propuesto el empleo de una tercera generación de pruebas para la medición de anti-CCP; sin embargo, aún no está claramente definido si existen diferencias clínicas en la sensibilidad y la especificidad entre anti-CCP2 y anti-CCP3 (*Cuadro III*).¹⁷⁻¹⁹ Esta medición de anti-CCP puede ser útil en los criterios de diagnóstico²⁰ o como pronóstico o factor de riesgo para desenlace, mas éstos no están considerados como un parámetro de respuesta terapéutica.

Masson-Bessière y colaboradores observaron que los títulos de anticuerpos IgG específicos contra proteínas citrulinadas se encontraban mucho más elevados en el *pannus* que en el líquido sinovial o en plasma de AR.²¹

Los pacientes con AR que tienen positividad para anti-CCP poseen células B en el líquido sinovial, las cuales producen espontáneamente dichos anticuerpos, sugiriendo que la producción ocurre en la membrana sinovial inflamada y luego éstos son liberados a la circulación. Los anti-CCP tienen un valor pronóstico en AR, pues están asociados a una enfermedad más erosiva. Van Jaarsveld y colaboradores, Kroon y asociados, Visser y su grupo y Vencovsky y colaboradores describen que en pacientes con AR y anti-CCP positivos se desarrolla un daño radiológico significativamente más severo que en pacientes con anti-CCP negativo.^{1,21}

Cuadro II. Principales autoanticuerpos en AR.

Anticuerpos inespecíficos	Anticuerpos específicos
Factor reumatoide	Anticuerpos anti-glucosa 6 fosfato isomerasa
Anticuerpos antinucleares	Anticuerpos anti-Sa
Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos	Anticuerpos antifactor perinuclear
Anticuerpos anticólageno II	Anticuerpos antifilagrina.
Anticuerpos anti-RA33	Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Anti-CCP)
Anticuerpos antifosfolípidos	Anticuerpos contra proteínas de unión de cadena pesada (p68)

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AR Y USO DE AGENTES ANTI-TNF

Dentro de las opciones terapéuticas farmacológicas que existen para el control de AR se encuentran los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que sirven para el

Cuadro III. Comparación de las diferentes generaciones de anti-CCP.

Autor/Año [referencia]	Pacientes AR	Controles	Sensibilidad	Especificidad
Anti-CCP1				
Schellekens/2000 ¹⁵	288	120	68%	98%
Lee/2003 ⁴⁶	249	113	66%	90.40%
Saraux/2003 ²⁵	223	157	46.50%	93%
Anti-CCP2				
Venrooij/2000 ⁴⁷	390	95	80%	98%
Bizzaro/2007 ⁴⁸	100	202	~70%	~95%
Van Gallen/2004 ⁴⁹	205	95	50%	97%
Quinn/2006 ⁵⁰	182	116	80.80%	91.40%
Anti-CCP3				
Szekanecz/2013 ²⁴	119	118	80.30%	98.30%
Swart/2012 ⁵¹	118	141	69.50%	96.80%
Shidara/2010 ⁵²	106	57	89.60%	87.70%

Anti-CCP1: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados 1ª generación; Anti-CCP2: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados 2ª generación; Anti-CCP3: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados 3ª generación.

control del dolor y de la inflamación articular; los glucocorticoides, los fármacos antirreumáticos que son modificadores de la enfermedad (FARME sintéticos) y los agentes biológicos. Los FARME sintéticos y los agentes biológicos, en términos generales, pueden modificar el curso de la enfermedad, deteniéndola o haciendo más lenta su progresión y el desarrollo de erosiones. Ambos grupos de fármacos pueden ser eficaces en disminuir la respuesta inflamatoria, mejorando los aspectos clínicos, como son: inflamación, dolor, rigidez articular, funcionalidad del paciente con mejoría en la calidad de vida y pronóstico. Algunos estudios muestran que los agentes biológicos tienen una acción más rápida que los FARME sintéticos y que la combinación de algún agente biológico + un FARME sintético, como el metotrexato, puede ser más eficaz en retardar la progresión de la enfermedad que el uso de FARME sintético solo. Entre los agentes biológicos usados en AR, los antagonistas de TNF fueron los primeros en desarrollarse; además ya se cuenta con una larga experiencia en su uso, así como en las indicaciones y en los efectos secundarios.

Estos agentes anti-TNF son fármacos capaces de bloquear selectivamente al TNF redu-

ciendo la inflamación y deteniendo la progresión de la enfermedad. Actualmente, los antagonistas de TNF disponibles comercialmente para su uso en AR son: infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab pegol.⁸

Aunque se conoce el blanco terapéutico de los agentes anti-TNF, su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo, pues entre ellos poseen diferencias en cuanto a su farmacología se refiere (*Cuadro IV*). El adalimumab, infliximab, golimumab y certolizumab pegol son anticuerpos monoclonales que se unen al TNF soluble y membranal inhibiendo así su función,²²⁻²⁵ mientras que etanercept es una proteína de fusión formada por una parte del receptor de TNF p75 unida al dominio Fc de IgG1 humana^{26,27} que actúa fijando las moléculas del TNF soluble sin afectar al unido a membrana. Brevemente analizaremos cada uno de estos agentes.

Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico definido por su composición humano-murino y que se une tanto al TNF membranal como al soluble, inhibiendo así la actividad de esta citocina.^{8,26} Es capaz de formar complejos al unir-

Cuadro IV. Fármacos anti-TNF alfa.

Biológico	Características	Mecanismo de Acción	Indicaciones	Posología y vía de administración
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino	Se une a TNF soluble y membranal inhibiendo su función	AR moderada o severa con pobre respuesta a FARME. Monoterapia o combinado con MTX	3 mg/kg en infusión IV para 2 horas
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humanizado	Se une a receptor celular de TNF e inhibe la actividad de TNF	AR moderada o severa con pobre respuesta a FARME. Combinado con MTX	40 mg SC por semana, indefinidamente
Etanercept	Proteína humana de fusión (fragmento de Fc de IgG humana + Rc p75 del TNF)	Inhibe la función de TNF al unirse a TNF soluble y membranal y de linfoxina	AR moderada o severa con pobre respuesta a FARME. Monoterapia o combinado con MTX	25 mg SC dos veces por semana, o 50 mg SC/semana indefinidamente
Golimumab	Anticuerpo monoclonal humano anti-TNF	Se une a TNF soluble y membranal inhibiendo su función	AR severa en pacientes con mala respuesta o a FARME, permite no tx previo MTX, en monoterapia	50 mg SC cada 4 semanas
Certolizumab pegol	Anticuerpo humanizado recombinante con polietilenglicol	Inhibe selectivamente TNF soluble y membranal	AR moderada o severa en pacientes con mala respuesta o intolerancia a FARME u otro anti-TNF. En monoterapia o en combinación con MTX	400 mg SC cada 2 semanas (3 dosis), posteriormente 200 mg SC cada 2 semanas

TNF: factor de necrosis tumoral. MTX: metotrexato. SC: subcutáneo. Rc: receptor. FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Tx: tratamiento. Referencias 8, 23-25, 45, 53.

se a cada molécula de TNF, formando trímeros y bloqueando cada sitio de unión al receptor de TNF. Se ha encontrado que infliximab puede ocasionar apoptosis de células sinoviales cultivadas obtenidas de pacientes con AR.²⁸

Etanercept

Fue el primer agente anti-TNF, y como mencionamos anteriormente, es un receptor que al unirse a TNF soluble interfiere con la unión de TNF a su receptor e inhibe la liberación de algunas citocinas proinflamatorias por sinoviocitos y linfocitos en tejido articular. Cada molécula de etanercept se une a una molécula de TNF, en relación 1:1, neutralizando únicamente dos de los tres sitios de unión a receptor, por lo que un sitio de unión permanece libre. Por esta razón se sugiere que etanercept inhibe transitoriamente la actividad de TNF.^{8,29}

zón se sugiere que etanercept inhibe transitoriamente la actividad de TNF.^{8,29}

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal; sin embargo, a diferencia de infliximab, es un anticuerpo humano que se une a TNF soluble. Adalimumab puede ocasionar lisis celular al activar la vía del complemento e iniciar una citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, al unirse al antígeno específico.²³

Golimumab

Es un anticuerpo humano monoclonal que se une a TNF α membranal y soluble. La diferencia de golimumab, en comparación con los an-

teriores anti-TNF α monoclonales es que éstos son anticuerpos G1k. Este anticuerpo posee la capacidad de neutralizar la actividad de TNF bloqueando la actividad de este mismo con su receptor.²⁴

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol consiste en una porción (fragmento Fab) de inmunoglobulina IgG que reconoce a los antígenos y otra porción de polietilenglicol ramificado. Esta última porción le confiere sus propiedades farmacocinéticas, ya que extiende en gran medida su vida media. Se ha demostrado que certolizumab pegol tiene una mayor afinidad de unión con TNF α en comparación con infliximab o adalimumab y que la ausencia del fragmento Fc reduce su toxicidad comparada con los mismos agentes.^{25,30-32}

MECANISMOS DE MODIFICACIÓN DE LOS TÍTULOS DE ANTI-CCP POR LOS AGENTES ANTI-TNF

Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar el posible efecto de los agentes anti-TNF en la disminución de los títulos de anti-CCP. Cassese y colaboradores postularon que los anti-TNF pueden provocar una disminución en la producción de citocinas proinflamatorias, y con ello modular la generación de autoanticuerpos, particularmente aquellos que se forman en el compartimiento sinovial.³³ Otros autores han reportado que los agentes anti-TNF provocan una reducción en las células de memoria de linfocitos B, lo que los hace menos reactivos a los antígenos y que tendrá como consecuencia un decremento en la producción de TNF.^{34,35} El fundamento anterior puede adquirir mayor validez con lo planteado por Analik y asociados, quienes reportaron que los pacientes con AR tratados con etanercept presentaban cambios notables en la morfología de los linfocitos, además de lo reportado por Catalan y su grupo, quienes encontraron que la disminución de los linfocitos B de memoria era mayor en pacientes con AR tratados con anti-TNF que en controles.^{2,36}

ESTUDIOS CLÍNICOS QUE SUSTENTAN LAS MODIFICACIONES EN LOS TÍTULOS DE ANTI-CCP CON LOS AGENTES ANTI-TNF

Debido a que los anti-CCP, y en particular los títulos altos de estos autoanticuerpos están asociados con diferentes desenlaces, tales como el desarrollo de erosiones y destrucción articular, así como con otros determinantes del pronóstico, diversos autores han cuestionado si el uso de agentes anti-TNF puede modificar los títulos de anti-CCP. Distintos estudios (*Cuadro V*) se han realizado para determinar el comportamiento de los niveles séricos de anti-CCP en pacientes con AR tratados con agentes anti-TNF. Sin embargo, existe poca concordancia entre los resultados de las investigaciones realizadas, incluso cuando la reducción de títulos de otros autoanticuerpos como el FR ha sido plenamente asociada al uso de los agentes anti-TNF.^{22,27,36-43} Diversos autores, tales como Alessandri y colaboradores,³⁷ Chen y asociados,⁴² Braun y su grupo,⁴¹ Atzeni y colaboradores,²² Bos y asociados,⁴⁰ Onishi y su grupo⁴³ y Bobbio y colaboradores³⁸ han reportado una reducción en los niveles séricos de anti-CCP posterior al empleo de agentes anti-TNF combinado con FARME. En dichas investigaciones se utilizaron diferentes agentes anti-TNF como infliximab, adalimumab y etanercept combinados con FARME que fueron comparados con un grupo que recibió un FARME (metotrexato), a excepción de Onishi y colaboradores,⁴³ y Bobbio y asociados,³⁸ quienes no utilizaron el agente anti-TNF con FARME. Los resultados obtenidos en estos estudios son consistentes con la disminución de los títulos séricos de anti-CCP en aquellos pacientes que recibían el agente anti-TNF combinado con FARME, pero no en el grupo que sólo recibía un FARME.^{22,37,40-42} A pesar de la concordancia en los resultados de la disminución de los títulos de anti-CCP, se encuentran pocas similitudes en los criterios de selección de pacientes, ya que se incluyen pacientes con diferentes estadios de la enfermedad y tiempo de evolución. A su vez, el tiempo de seguimiento del estudio fluctuó

Cuadro V. Estudios sobre los efectos de anti-TNF en niveles de anti-CCP.

Autor/País/Año [referencia]	Diseño	Anti-TNF usado	Medicamento comparador	Resultado
Alessandri/ Italia/2003 ³⁷	Cohorte prospectiva	Infliximab n = 43	MTX	Reducción significativa de niveles de anti-CCP
De Rycke/Bélgica/ 2004 ³⁹	Cohorte prospectiva	Infliximab n = 62	-----	No reducción significativa de niveles de anti-CCP
Caramaschi/Italia/ 2005 ²⁷	Cohorte prospectiva	Infliximab n = 27	-----	No reducción significativa en títulos de anti-CCP
Chen/Taiwán/2005 ⁴²	Cohorte prospectiva	Etanercept n = 52	MTX	Reducción significativa de niveles de anti-CCP en grupo de etanercept pero no en grupo de infliximab
Braun-Moscovici/ Israel/2005 ⁴¹	Cohorte prospectiva	Infliximab n = 62	MTX	Reducción significativa de niveles de anti-CCP correlacionado con mejoría clínica
Atzeni/Italia/2006 ²²	Ensayo clínico	Adalimumab n = 57	MTX	Correlación positiva entre el descenso de anti-CCP y mejoría clínica en tratamiento con adalimumab
Bacquet-Deschryver/ Francia/2008 ⁴⁵	Cohorte retrospectiva	Infliximab n = 73 Adalimumab n = 30 Etanercept n = 53	MTX	No reducción significativa en niveles de anti-CCP
Bos/Holanda/2008 ⁴⁸	Cohorte prospectiva	Adalimumab n = 188	MTX	Reducción significativa en niveles de anti-CCP
Onishi/Japón/2010 ⁴³	Cohorte prospectiva	Infliximab n = 107	-----	Reducción significativa en niveles de anti-CCP
Bobbio/Italia/2004 ³⁸	Cohorte prospectiva	Infliximab n = 35	-----	Reducción significativa en niveles de anti-CCP (30 semanas), no reducción al término del estudio (54 semanas)
Bruns/Francia/2008 ⁴⁴	Cohorte prospectiva	Infliximab n = 36	-----	No reducción significativa en niveles de anti-CCP

Anti-CCP: anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado; FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; MTX: metotrexato.

entre 14 semanas⁴¹ y un año,²² lo que complica establecer una comparación de los efectos entre los diversos estudios. Aunado a ello, diversos autores reportan que la disminución en los títulos de anti-CCP tras la administración de agentes anti-TNF se encuentra acompañada por una mejoría clínica en los pacientes evaluada por medio de DAS28.^{37,41-44} Sin embargo, Bos y colaboradores⁴⁰ no concuerdan con lo antes mencionado, pues a pesar de que los títulos séricos de anti-CCP disminuyeron no hubo una relación

con la mejoría clínica; probablemente, un factor que contribuye a esta diferencia es que los pacientes incluidos en el estudio de Bos y colaboradores⁴⁰ tienen un tiempo de evolución de la enfermedad más avanzado respecto a otras investigaciones. Esto puede estar relacionado con el concepto de que los mayores descensos de anti-CCP con el tratamiento anti-TNF se han observado en la AR de corta duración.³

Por otro lado, no todos los estudios observan una disminución de los títulos de anti-CCP

con los agentes anti-TNF combinados con FARME; diversos investigadores como Bacquet-Deschryver y colaboradores,⁴⁵ Caramaschi y asociados,²⁷ Bruns y su grupo⁴⁴ y De Rycke y colaboradores³⁹ no observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de los títulos de anti-CCP después del empleo de agentes anti-TNF. Sin embargo, de estos autores sólo Bacquet-Deschryver y colaboradores⁴⁵ comparan a los agentes anti-TNF con FARME y los estudios de Caramaschi y asociados,²⁷ Bruns y su grupo⁴⁴ y De Rycke y colaboradores³⁹ no tuvieron un grupo de comparación.

Debido a la discrepancia en los resultados observada en los estudios anteriormente descritos, aún no es posible definir con claridad si hay un descenso de los niveles séricos de anti-CCP asociado al uso de agentes anti-TNF en la AR. Estos resultados contradictorios pudieran deberse a distintos factores que sesgan los resultados de los diversos estudios. Las características de los pacientes incluidos en el estudio son ejemplo de estos factores, existiendo una clara inconsistencia, incluso entre los pacientes de los estudios que reportaron una disminución de los anti-CCP, como ya fue mencionado. Es claro que el tiempo de evolución de AR y la severidad de la misma influyen directamente en la disminución o no de los títulos de anti-CCP. Algunos de los autores que reportan esta disminución incluyeron en el estudio pacientes que presentaban daño debido a AR severo,^{37,40} en comparación con aquellos pacientes de los estudios en lo que no se observó una disminución de los títulos de anticuerpos.⁴⁴ Otra situación que puede influir en los resultados es el estadio de la enfermedad, ya que existe la posibilidad de que los niveles de anti-CCP disminuyan más cuando el tratamiento anti-TNF es iniciado en la etapa temprana de la enfermedad.

Indudablemente, el tipo de agente anti-TNF empleado influye en el resultado obtenido. Es importante destacar el estudio de Chen y colaboradores⁴² donde se realizó la evaluación de los niveles séricos de anti-CCP utilizando dos grupos; el primero se trató de etanercept + metotrexato y el segundo grupo fue infliximab +

metotrexato. Ambos mostraron una disminución en los niveles de anti-CCP, pero sólo se observó una mejoría clínica en el grupo tratado con etanercept + metotrexato y no en aquellos que usaron la combinación con infliximab. Estos resultados contradictorios pueden deberse a la diferencia intrínseca de cada agente anti-TNF. De igual forma, el tratamiento concomitante puede influir en esta variación de resultados. Los pacientes tratados con metotrexato como grupos de comparación no poseen el mismo grado de severidad de AR respecto a los pacientes tratados con algún agente anti-TNF + metotrexato, por lo que la disminución de los niveles séricos de anti-CCP puede tener variaciones en consecuencia. Además, los pacientes que se incluyeron en los estudios, en su mayoría, ya se encontraban bajo tratamiento con algún FARME antes de iniciar el estudio con los agentes anti-TNF, lo que puede poner en duda si ya existía una previa modificación de los títulos de anti-CCP antes del inicio del tratamiento con los anti-TNF. Por otro lado, existe una ligera tendencia a observar cero disminución de los anti-CCP en aquellas investigaciones que tuvieron una extensa duración del seguimiento;^{38,44,45} incluso Bobbio y colaboradores³⁸ reportan una disminución de los títulos a las 30 semanas, lo que es temporal, ya que al término del estudio, a las 52 semanas, los títulos volvieron a la misma concentración de la basal. Lo anterior sugiere que las futuras investigaciones deberían planearse con un mayor tiempo de seguimiento para identificar si las modificaciones observadas son temporales. Otra situación que pudo intervenir en los resultados es el estadio de la enfermedad, ya que existe la posibilidad de que los niveles de anti-CCP sean mayormente observados cuando el tratamiento anti-TNF se inicia en etapas más tempranas de la enfermedad.

El agente anti-TNF que presentó mayor variabilidad en las respuestas fue el infliximab; sin embargo, éste fue el agente utilizado con mayor frecuencia.^{27,37-39,41,43-45} En cambio, dos de los tres estudios realizados con adalimumab presentaron una disminución significativa de

las concentraciones plasmáticas de los anti-CCP.^{22,40} Sin embargo, se requieren de mayores estudios, de tal manera que los agentes anti-TNF (golimumab, certolizumab pegol) en los que aún no se ha investigado si modifican los títulos de anti-CCP no pueden ser evaluados ni permiten la comparación con el resto de medicamentos biológicos aquí estudiados.

La determinación de los títulos de anti-CCP tiene variabilidad explicada por la marca de los reactivos de anti-CCP –variabilidad intra-laboratorio–; por lo tanto, es posible que esta variabilidad generada en la realización de los distintos ensayos pueda repercutir en los resultados aquí descritos. Inclusive se ha planteado que una dilución inadecuada del suero de los pacientes debido a la sensibilidad de la prueba implica una inadecuada detección de los títulos de estos auto-anticuerpos.³³

Debido a estos aspectos, es necesaria la realización de estudios multicéntricos con un gran tamaño de muestra, que además sean homogéneos en sus criterios de inclusión y exclusión y que posean un corto tiempo de duración de la enfermedad, así como ensayos clínicos controlados aleatorizados donde existan pocas probabilidades de sesgos a la inclusión para poder demostrar la hipótesis de si los agentes anti-TNF

modifican de manera clínica los títulos de anti-CCP. Sólo uno de estos estudios se basó en un ensayo clínico donde se observó diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

La alta especificidad de los anti-CCP en AR es útil para su diagnóstico y existe evidencia que sugiere que los títulos elevados de estos autoanticuerpos son un factor de riesgo para una enfermedad más agresiva. Con esta revisión observamos una gran variabilidad de resultados acerca de si los agentes anti-TNF disminuyen o no los títulos de anti-CCP. Diferencias en diseños, criterios de inclusión, tipo de agente evaluado, tiempo de seguimiento, tipo de análisis estadístico, inclusive ausencia de grupos de comparación en algunos estudios dificulta establecer una conclusión definitiva. Por lo tanto, nuestra conclusión es que se requieren nuevos estudios con una mayor fortaleza en su diseño para identificar si los títulos de anti-CCP se ven modificados clínicamente o no por el empleo de agentes anti-TNF y así identificar si estos agentes modifican este factor de riesgo asociado a desenlaces de mayor severidad en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon M. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis & Rheumatism*. 1999; 42(3): 415-420.
2. Bingham CO 3rd. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2002; 65: 3-9.
3. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatología Clínica*. 2011; 6(Sup 3): 20-24.
4. Sanchez-Ramon S, Lopez-Longo FJ, Carreno L. Interleukins network in rheumatoid arthritis pathophysiology: beyond proinflammatory cytokines. *Reumatol Clin*. 2011; 6(Sup3): S20-24.
5. Hernández-Urzúa MA, Alvarado-Navarro A. Interleucinas e inmunidad innata. *Rev Biomed*. 2001; 12(4): 272-280.
6. Pesce B, Soto L, Sabugo F, Wurmann P, Cuchacovich M, Lopez MN et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients. *Clinical and experimental immunology*. 2013; 171(3): 237-242.
7. van den Berg WB, Miossec P. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2009; 5(10): 549-553.
8. Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNFalpha treatment. *Autoimmunity reviews*. 2007; 7(1): 35-41.
9. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005; 64(3): 403-437.
10. American College of Rheumatology. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1996; 39(5): 713-722.
11. American College of Rheumatology, Subcommittee on Rheumatoid Arthritis G. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 46(2): 328-346.

12. van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis research*. 2002; 4(2): 87-93.
13. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *The Journal of clinical investigation*. 1995; 95(6): 2672-2679.
14. Gan SQ, McBride OW, Idler WW, Markova N, Steinert PM. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. *Biochemistry*. 1990; 29(40): 9432-9440.
15. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis and rheumatism*. 2000; 43(1): 155-163.
16. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*. 2007; 146(11): 797-808.
17. Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 386: 76-81.
18. Luis Caro-Oleas J, Fernandez-Suarez A, Reneses Cesteros S, Porrino C, Nunez-Roldan A, Wichmann Schlipf I. Diagnostic usefulness of a third-generation anti-cyclic citrulline antibody test in patients with recent-onset polyarthritis. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/FESCC*. 2007; 45(10): 1396-1401.
19. Enriconi dos Anjos L, Pereira I, d'Orsi E, Seaman A, Burlingame R, Morato E. A comparative study of IgG second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs and their combination with IgA third-generation CCP ELISA for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(2): 153-158.
20. 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 and rheumatism*. 2010; 62(9): 2569-2581.
21. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis and rheumatism*. 1999; 42(3): 415-420.
22. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, de Portu S, Cecchini G, Cruini C et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis research & therapy*. 2006; 8(1): R3.
23. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health technology assessment*. 2006; 10(42): 1-229.
24. Szekanecz Z, Szabo Z, Zeher M, Soos L, Danko K, Horvath I et al. Superior performance of the CCP3.1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population. *Immunologic research*. 2013; 56(2-3): 439-443.
25. Saraux A, Berthelot JM, Devauchelle V, Bendaoud B, Chales G, Le Henaff C et al. Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2003; 30(12): 2535-2539.
26. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2011; 15(14): 1-278.
27. Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatology international*. 2005; 26(1): 58-62.
28. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003; 21(2): 241-248.
29. Haraoui B, Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2007; 3(1): 99-105.
30. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC medicine*. 2013; 11: 88.
31. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; 68(6): 797-804.
32. Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. *Rheumatology*. 2011; 50(2): 261-70.
33. Cassese G, Arce S, Hauser AE, Lehnert K, Moewes B, Mostarac M et al. Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals. *Journal of immunology*. 2003; 171(4): 1684-1690.
34. Souto-Carneiro MM, Mahadevan V, Takada K, Fritsch-Stork R, Nanki T, Brown M et al. Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor. *Arthritis research & therapy*. 2009; 11(3): 84.
35. Fekete A, Soos L, Szekanecz Z, Szabo Z, Szodoray P, Barath S et al. Disturbances in B- and T-cell homeostasis in rheumatoid arthritis: suggested relationships with antigen-driven immune responses. *Journal of autoimmunity*. 2007; 29(2): 154-163.
36. Cuchacovich M, Catalan D, Wainstein E, Gatica H, Soto L, Aravena O et al. Basal anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels and a decrease in anti-CCP titres are associated with clinical response to adalimumab in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008; 26(6): 1067-1073.

37. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, Cinquini M, Margrini L, Tincani A et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF alpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004; 63 (10): 1218-1221.
38. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avasse S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis research & therapy*. 2004; 6(3): R264-272.
39. De Rycke L, Verhelst X, Kruithof E, Van den Bosch F, Hoffman IE, Veys EM et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(2): 299-302.
40. Bos WH, Bartelds GM, Wolbink GJ, de Koning MH, van de Stadt RJ, van Schaardenburg D et al. Differential response of the rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2008; 35(10): 1972-1977.
41. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Zinder O, Schapira D, Rozin A, Ehrenburg M et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33(3): 497-500.
42. Chen HA, Lin KC, Chen CH, Liao HT, Wang HP, Chang HN et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(1): 35-39.
43. Onishi S, Yoshio T, Nagashima T, Minota S. Decrease in the levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in Japanese patients with rheumatoid arthritis who responded to anti-tumor necrosis factor-alpha. *Modern rheumatology/the Japan Rheumatism Association*. 2010; 20(5): 528-530.
44. Bruns A, Nicaise-Roland P, Hayem G, Palazzo E, Dieudé P, Grootenboer-Mignot S et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme*. 2009; 76(3): 248-253.
45. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, Menard JF, Goeb V, Lequerre T et al. Impact of three anti-TNFalpha biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *Journal of Clinical Immunology*. 2008; 28(5): 445-455.
46. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003; 62(9): 870-874.
47. van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *The Netherlands journal of medicine*. 2002; 60(10): 383-388.
48. Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R, Villalta D. Analytical and diagnostic characteristics of 11 2nd- and 3rd-generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins. *Clinical Chemistry*. 2007; 53(8): 1527-1533.
49. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(3): 709-715.
50. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006; 45(4): 478-480.
51. Swart A, Burlingame RW, Gürtler I, Mahler M. Third generation anti-citrullinated peptide antibody assay is a sensitive marker in rheumatoid factor negative rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*. 2012; 414(0): 266-272.
52. Shidara K, Inoue E, Tanaka E, Hoshi D, Seto Y, Nakajima A et al. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2011; 31(5): 617-622.
53. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, Pieropan S, Martignelli N, Carletto A et al. Anti-TNFalpha therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatology International*. 2006; 26(3): 209-214.