

Manifestaciones extrarticulares y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados en artritis reumatoide

Extrarticular manifestations and antibodies against citrullinated cyclic peptides in rheumatoid arthritis

Araceli Chico Capote^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Liset Bertoli González¹ <https://orcid.org/0000-0001-5673-4650>

Miguel Estévez del Toro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Elena Kokuina¹ <https://orcid.org/0000-0002-3651-7445>

Nelsa Casas Figueredo¹ <https://orcid.org/0000-0002-5608-2776>

Yeniset Sánchez Bruzón¹ <https://orcid.org/0000-0001-5476-8857>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jreuma@hha.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide se manifiesta como enfermedad inflamatoria sistémica presenta manifestaciones extrarticulares.

Objetivos: Determinar la frecuencia de manifestaciones extrarticulares en pacientes con artritis reumatoide, identificar las más frecuentes y su asociación con anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y transversal, en 101 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, atendidos en La Consulta Protocolizada del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, entre agosto y diciembre del año 2019. Se identificaron características sociodemográficas como edad, sexo, tiempo de evolución de la artritis reumatoide y tabaquismo. Se buscaron presencia de manifestaciones extrarticulares por el interrogatorio, examen físico y con ayuda de exámenes complementarios y se determinaron los títulos de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados en el plasma de los pacientes.

Resultados: Las manifestaciones extrarticulares estuvieron presentes en 38 pacientes para 37,6 % de los casos, las más frecuentes fueron los nódulos subcutáneos 37 pacientes, y la anemia en 35 que constituyen 36,6 % y 34,7 % de los casos, respectivamente. Fueron positivos a antipéptidos cíclicos citrulinados 78 enfermos, 77,2 % de la muestra, no existió asociación entre presencia de los antipéptidos cíclicos citrulinados y la actividad de la enfermedad. No existió asociación significativa entre estos anticuerpos y las manifestaciones extrarticulares $p < 0,0001$. Fue significativa la asociación entre los niveles de antipéptidos cíclicos citrulinados y el número de manifestaciones extrarticulares en un paciente $p = 0,0018$.

Conclusiones: Las manifestaciones articulares existentes en los pacientes estudiados se asociaron, significativamente, con la presencia de los antipéptidos cíclicos citrulinados.

Palabras clave: artritis reumatoide; manifestaciones extrarticulares; péptidos cíclicos citrulinados.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis within its expression as a systemic inflammatory disease presents extra-articular manifestations.

Objectives: To determine the frequency of extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis, to identify the most frequent and their association with antibodies against citrullinated cyclic peptides.

Methods: A descriptive and cross-sectional study was carried out in 101 patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis, assisted in the protocolized consultation of Rheumatology service at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital, from August to December 2019. Sociodemographic characteristics were identified, such as age, sex, time of evolution of rheumatoid arthritis, smoking habits. The presence of extra-articular manifestations was searched for by questioning, physical examination and with the help of complementary tests, and the titers of antibodies against citrullinated cyclic peptides were determined in the plasma of the patients.

Results: Extra-articular manifestations were present in 38 patients, 37.6% of the cases, the most frequent were subcutaneous nodules in 37 patients, and anemia in 35, which constituted 36.6% and 34.7% of the cases, respectively. Seventy eight patients were positive for citrullinated cyclic antipeptides, 77.2% of the sample, there was no association between the presence of citrullinated cyclic antipeptides and the activity of the disease. There was no significant association between the presence of these antibodies and the presence of extra-articular manifestations $p < 0.0001$, the association between the levels of citrullinated cyclic antipeptides and the number of extra-articular manifestations in a patient was significant $p = 0.0018$.

Conclusions: The existing joint manifestations in the studied patients were significantly associated with the presence of citrullinated cyclic antipeptides.

Keywords: rheumatoid arthritis; extra-articular manifestations; citrullinated cyclic peptides.

Recibido: 11/11/2020

Aprobado: 18/03/2021

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por inflamación crónica de las articulaciones, que puede conducir a la destrucción del cartílago articular y del hueso subyacente.⁽¹⁾ Es una enfermedad sistémica, el órgano diana es la membrana sinovial, y los mecanismos que median la patogenia se extienden hacia otros tejidos.⁽²⁾ Esta enfermedad puede presentarse a cualquier edad, su inicio más frecuente ocurre entre los 25 y 55 años de edad. La relación mujer-hombre es de 3:1.^(3,4) En Cuba, la prevalencia estimada en la población adulta de más de 18 años es de 1,24 %.⁽⁵⁾

Las manifestaciones extrarticulares (MExA) ocurren en el 40 % de los pacientes en algún momento del curso de la enfermedad. Se ha estimado que la incidencia de enfermedad extrarticular (vasculitis, neuropatía vasculítica, pericarditis, pleuritis, glomerulonefritis, escleritis, epiescleritis y síndrome de Felty) es de 1 de cada 100 pacientes por año.^(6,7) La presencia de MExA confiere un riesgo de mortalidad cinco veces mayor comparado con pacientes sin MExA.⁽⁸⁾

La detección del factor reumatoideo (FR) es la principal prueba de laboratorio en el diagnóstico de la AR y constituye uno de los criterios de clasificación de la enfermedad propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR).⁽⁹⁾ La detección de concentraciones séricas elevadas del factor reumatoideo en pacientes con clínica compatible, es muy sugestiva de AR (70-80 %); aunque su ausencia no excluye el diagnóstico, puede detectarse en otras enfermedades reumáticas, infecciosas e incluso en 5 % de individuos sanos. El FR puede aparecer antes del inicio de la enfermedad, siendo más frecuente que se detecte entre uno o dos años después de este.⁽¹⁰⁾

Estudios sobre autoanticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) han demostrado que son específicos y predictivos de AR,⁽¹¹⁾ pueden detectarse años antes del debut de la enfermedad^(12,13) y también se han asociado a destrucción articular. La sinovial en la AR contiene muchas proteínas citrulinadas, entre las que se incluyen fibrina citrulinada, vimentina citrulinada, alfa enolasa citrulinada y colágeno tipo II citrulinado.⁽¹⁴⁾

La citrulinización (de arginina a citrulina) resulta de la desaminación llevada a cabo por la enzima arginina peptidil amino deiminasa y es un proceso fisiológico que tiene lugar durante la apoptosis celular. La citrulinización parece marcar las proteínas para la degradación. En el proceso de la muerte celular, las proteínas citrulinadas se liberan al torrente sanguíneo. En la mayoría de las personas las proteínas citrulinadas son aclaradas del torrente sanguíneo de forma eficaz; sin embargo, en algunos pacientes este aclaramiento falla y se producen autoanticuerpos que dan inicio a la respuesta inflamatoria.⁽¹⁵⁾

Los pacientes con AR no siempre presentan los síntomas y signos característicos en las etapas tempranas de la enfermedad, lo que dificulta su diagnóstico. Es aquí donde los anti-CCP adquieren un alto valor predictivo. Estos pueden encontrarse en etapas muy tempranas, algunas veces durante la fase preclínica. Su presencia predice el progreso de la AR lo cual los convierte en un excelente marcador de

diagnóstico temprano, al igual que un marcador pronóstico de enfermedad activa y erosiva, así como daño radiológico y capacidad funcional.⁽¹³⁾

Aunque los anti-CCP se han asociado a AR erosiva y severa, la correlación de ellos con las MExA es controversial,⁽⁸⁾ Por lo antes explicado, los objetivos del estudio fueron determinar la frecuencia de manifestaciones extrarticulares en pacientes con artritis reumatoide, identificar las más frecuentes y su asociación con anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal, en 101 pacientes con diagnóstico de AR atendidos en la consulta protocolizada del servicio de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, entre agosto y diciembre del año 2019. Se incluyeron pacientes que cumplieran con los criterios de clasificación de AR del Colegio Americano de Reumatología de 1987⁽⁹⁾ con más de 18 años de edad, en tratamiento según el protocolo de atención para esta enfermedad establecido en la institución y se excluyeron los que tenían otra enfermedad reumática asociada.

Se identificaron características sociodemográficas como edad, sexo, color de la piel, tiempo de evolución de la AR y tabaquismo. Se buscaron presencia de las siguientes MExA por el interrogatorio, examen físico y con ayuda de exámenes complementarios cuando fue requerido: anemia (hemoglobina < 11 g/L en al menos dos ocasiones en 6 meses excluyendo otras causas), trombocitosis (plaquetas > 450 x 10⁹/L), síndrome de Felty (evidencia clínica de esplenomegalia confirmada por ultrasonido, neutropenia menor de 1,8 x 10⁹/L en al menos dos ocasiones), vasculitis reumatoidea, derrame pleural, neumopatía intersticial (rayos X de tórax simple anteroposterior, tomografía axial computarizada (TAC) y prueba funcional respiratoria con patrón restrictivo), nódulos reumatoideos parenquimatosos, bronquiolitis obliterante, amiloidosis renal, glomerulonefritis membranosa, enfermedad aterosclerótica (según lipidograma, ultrasonido Doppler carotídeo, ecocardiograma, electrocardiograma), pericarditis, valvulopatía, mononeuritis múltiple, polineuropatía, síndrome del túnel carpiano, subluxación atlanto-axoidea, úlceras cutáneas, atrofia cutánea, escleritis, epiescleritis, queratoconjuntivitis seca, síndrome de Sjögren secundario (según evaluación clínica con al menos dos de los siguientes criterios: queratoconjuntivitis seca, xerostomía, anti-Ro o anti-La, biopsia de glándula salival menor positiva), colestasis y cirrosis biliar primaria.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el examen de 28 articulaciones (28-joint Disease Activity Score (DAS₂₈), en base al recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluación global del paciente y la velocidad de sedimentación globular (VSG).^(16,17)

Los anticuerpos anti-CCP se cuantificaron en el plasma de los pacientes mediante un ensayo tipo ELISA, según las instrucciones de los fabricantes. Para cuantificar

los anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (CCP, del inglés Cyclic Citrullinated Peptides) se usó el estuche comercial ImmunoscanCCPlus® (Euro Diagnostica Sweden) compuesto por cuatro péptidos: vimentina, fibrinógeno, colágeno tipo 2 y alfa enolasa. Los valores fueron referidos en unidades internacionales (UI). Se clasificaron de la siguiente forma: Negativo: <25 UI, título bajo: de 25 a 100 UI, medio: de 101 a 1000 UI título alto: >1000 UI.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico Graph Pad 6. Se elaboraron tablas y gráficos para ilustrar los resultados. Las pruebas estadísticas que se aplicaron se especifican en cada caso junto a las tablas o gráficos correspondientes. Se aceptó un nivel de significación $p < 0,05$. Esta investigación fue aprobada por la comisión científica del hospital.

Resultados

Un total de 101 pacientes fueron incluidos en el estudio de ellos 91 (90,1 %) fueron del sexo femenino. La edad media de la cohorte fue de 54 años con un rango entre 45 y 63 años. El tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes incluidos como media fue de 11 años, con un rango entre los 3 y 19 años. De los pacientes estudiados, 26 eran fumadores (25,7 %), 78 pacientes presentaron positividad de los anti-CCP (77,2 %), dentro de ellos predominaron los que tenían títulos elevados (Tabla 1).

Tabla 1 - Variables socio-demográficas, clínicas y de laboratorio (n=101)

Variables	Nº	%
Sexo	9	90,1
Femenino		
Masculino	10	9,9
Edad en años)	54	± 9,1
Media (DS)		
Tiempo de evolución (años)	11	± 8,2
Media (DS)		
Fumadores	26	25,7
Anti-CCP		
Positivo	78	77,2
Negativos	22	22,8
Títulos Altos	48	47,5
Medios	23	22,8
Bajos	7	6,9
DAS 28 con VSG	3,13	±0,8
Manifestaciones extrarticulares	38	37,6

Los niveles de anti-CCP no dependieron de la edad: no hay diferencias significativas entre los tres grupos etarios establecidos para este análisis (Fig. 1).

Los niveles de anti-CCP no se asociaron con el tiempo de evolución de la AR (Fig. 2). Los títulos de anti-CCP no mostraron diferencias entre los pacientes fumadores y los no fumadores (Fig. 3).

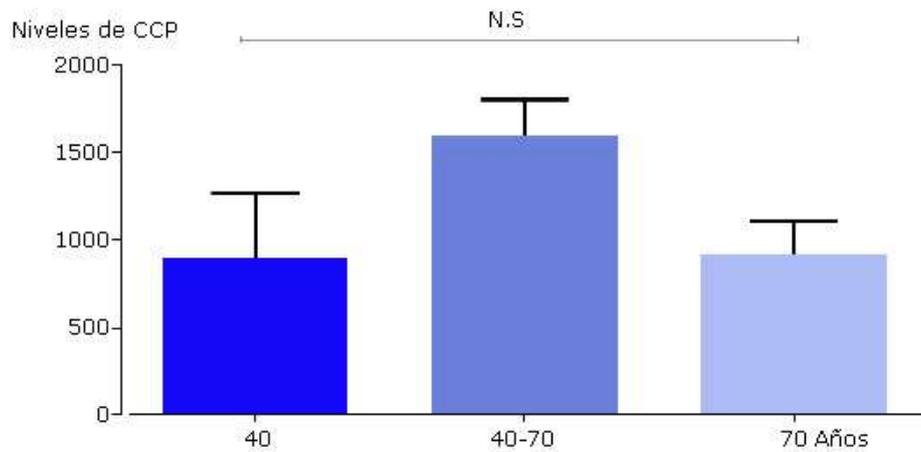


Fig. 1 - Edad y niveles de anti-CCP.

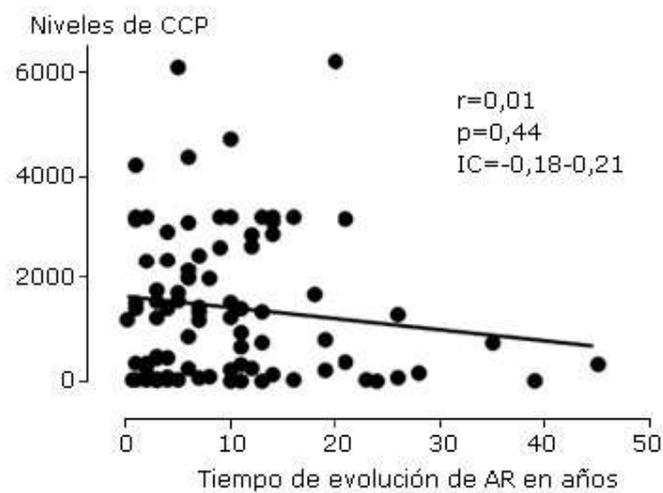


Fig. 2 - Tiempo de evolución y niveles de anti-CCP.

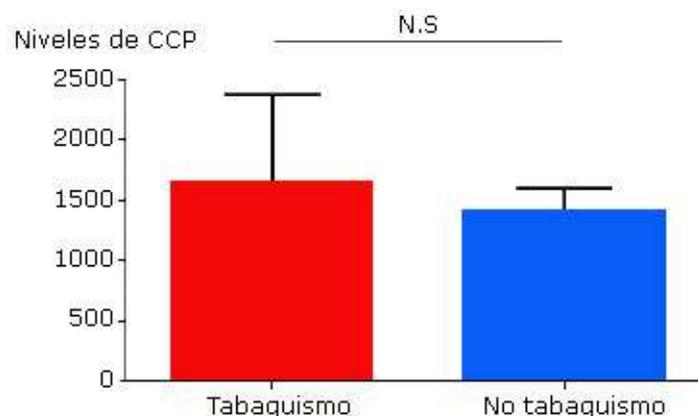


Fig. 3 - Hábito de fumar y niveles de anti-CCP.

La actividad de la enfermedad medida por DAS₂₈ con VSG presentó una media de 3,13 con un rango entre 2,51 y 3,73 lo que identifica un mayor número de caso en remisión y con actividad baja.

De los 101 pacientes 38 (37,6 %) presentaron MExA, nódulos reumatoideos 37 (36,6 %), anemia 35 (34,7 %), estas fueron las más frecuentes (Tabla 2).

Tabla 2 - Manifestaciones extrarticulares

Manifestaciones extrarticulares		Nº	%
Síndrome de Sjögren		10	9,9 %
Hematológicas	Anemia	35	34,7 %
	Trombocitosis	3	3,0 %
Cutáneas	Nódulos reumatoideos	37	36,6 %
	Vasculitis	1	0,9 %
Pulmonares	Neumopatía intersticial	4	4,0 %
	Derrame pleural	1	0,9 %
Cardiovasculares	Enfermedad Aterosclerótica	6	5,9 %
	Pericarditis	1	0,9 %
	Valvulopatía	3	3,0 %
Neurológicas	Polineuropatía	3	3,0 %
	Síndrome del túnel carpiano	2	2,0 %
Oftalmológicas	Queratitis	1	0,9 %

La figura 4 muestra los resultados del análisis de la asociación entre la actividad de la enfermedad medida por DAS₂₈ con VSG y la presencia o no de anti-CCP, en ella se evidencia que no existió asociación significativa en este estudio entre las variables actividad y presencia de anti-CCP.

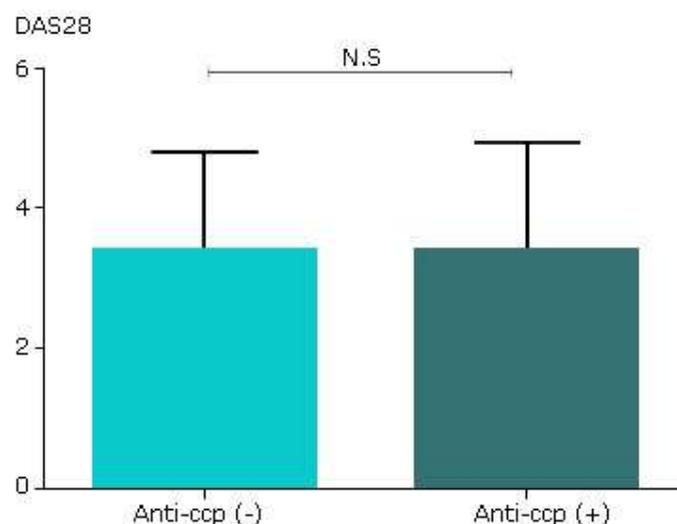


Fig. 4 - Actividad de la enfermedad y positividad de los anti-CCP.

La figura 5 muestra una asociación significativa entre la presencia de anti-CCP y la presencia de MExA, $p < 0,0001$. Los pacientes que tenían MExA resultaron positivos

para anticuerpos anti-CCP en el 72,9 % de los casos, hubo una asociación significativa entre la presencia de MExA y la positividad de los anti-CCP.

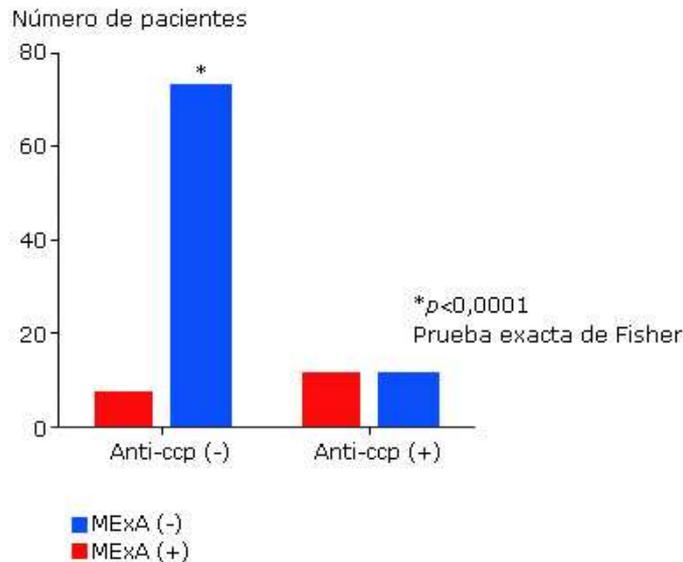


Fig. 5 - Manifestaciones extrarticulares y anti-CCP.

También existe asociación significativa entre los títulos de anti-CCP y el número de MExA presentes en un mismo paciente $p=0,0018$. Hubo correlación entre los niveles de anti-CCP y el número de MExA en cada paciente, a mayor título una mayor posibilidad de tener más de una MExA (Fig. 6).

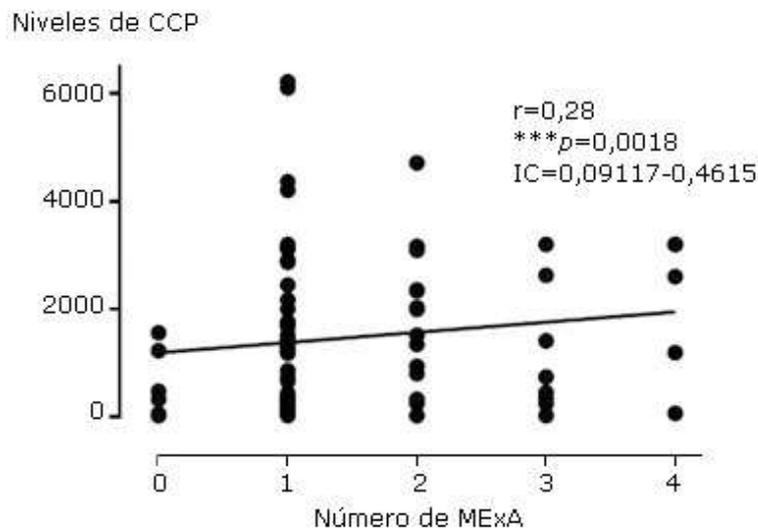


Fig. 6 - Niveles de anti-CCP y número de MExA.

Discusión

La introducción de los ensayos para cuantificar los anticuerpos reactivos a los péptidos cíclicos citrulinados, como un segundo dominio en los criterios de clasificación de la AR, de conformidad con las guías de diagnóstico y tratamiento

del ACR y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), fue un avance significativo en el campo de la Reumatología.⁽¹⁸⁾

Las características demográficas de la muestra estudiada confirman el predominio del sexo femenino, lo cual es característico de la AR. La literatura reporta una relación mujer-hombre 3:1;^(3,4,18,19) sin embargo, en nuestro estudio esta relación fue superior (9:1).

La edad promedio fue de $54 \pm 9,1$ años, y el 45 % de los pacientes estaba comprendido en el grupo etario de 50-60 años. La edad promedio de las mujeres fue, significativamente, inferior a la del grupo de hombres, lo cual corresponde al hecho de que los factores hormonales desencadenantes del proceso autoinmunitario-inflamatorios afectan al grupo de mujeres alrededor de los 45 años, en relación con la menopausia.⁽¹⁹⁾

Cerca de la mitad de los pacientes de esta serie (43,6 %) estaban en remisión en el momento del estudio. Estos resultados están en correspondencia con las recomendaciones dictadas por el ACR y EULAR en el año 2016. Estos sugieren tratar a los pacientes con AR de tal forma que alcancen un estadio de remisión de la enfermedad.⁽²⁰⁾

De los 101 pacientes de la muestra estudiada, el 77,2 % tenía títulos de anticuerpos anti-CCP positivo, lo cual es superior a la prevalencia de este marcador informada por otros autores para la AR.^(21,22)

A diferencia de otro autor, que encontró una mayor actividad según DAS₂₈ en los pacientes positivos a anticuerpos anti-CCP⁽²³⁾ en este estudio no se constató tal asociación (Fig. 1), lo cual coincide con lo descrito por *Alpizar* y otros en su cohorte.⁽¹⁸⁾

En el estudio tampoco se observó asociación significativa entre el grado de actividad de la AR y los niveles de estos autoanticuerpos. Sin embargo, pudiera referirse como tendencia que los pacientes en remisión tienen una media de niveles inferior a los pacientes que cursan con actividad baja, moderada, o alta. Se ha descrito que el tabaquismo es el factor de riesgo más establecido para la AR y que dosis acumulativas de nicotina influyen en el desarrollo de anticuerpos anti-CCP.⁽²⁴⁾ En este trabajo los niveles medios de los títulos no fueron diferentes entre los pacientes fumadores y no fumadores.

Los niveles de anti-CCP no se asociaron de forma significativa con los grupos etarios establecidos ni con el tiempo de evolución de la enfermedad (Fig. 6). Esto confirma que una vez producida la respuesta humoral dirigida a las proteínas citrulinadas, esta no se incrementa en el tiempo, por lo que la detección de los anticuerpos específicos tiene una mayor contribución como elemento diagnóstico.⁽²⁴⁾

Las MExA estuvieron presentes en el 36,6 % de los casos, la más frecuente fueron los nódulos reumatoideos, que son las formas más graves de las MExA.⁽²⁵⁾

En este estudio el 36,6 % de los pacientes presentó esta alteración, y en ellos se constataron de manera concomitante otras MExA graves como la anemia,

trombocitosis, derrame pleural, neumonía intersticial, lo cual confirma la relación entre las manifestaciones cutáneas de la AR y formas graves de MExA.⁽²⁵⁾

Se demostró una asociación positiva y significativa entre los anticuerpos anti-CCP positivos y el número de las MExA en los pacientes con AR (Fig. 6). La asociación significativa del número de MExA con los niveles de anti-CCP confirma la función de la citrulinación como proceso y de los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas en la patogenia de la AR, así como la naturaleza autoinmunitaria sistémica de esta enfermedad.⁽¹⁹⁾

Las MExA se asocian con una mayor actividad de la enfermedad, mayor mortalidad, un pobre estado funcional y con una comorbilidad mayor.^(26,27) La detección de estos anticuerpos podría contribuir en la prevención de la progresión de la enfermedad, sobre todo en etapas tempranas, en las cuales en muchas ocasiones es difícil diferenciar la AR de otras afecciones inflamatorias.⁽²⁸⁾

En conclusión la presencia de anti-CCP, además de su contribución al diagnóstico, identificaría un grupo de enfermos con AR que pudieran tener o desarrollar MExA, manifestaciones estas que tienen impacto en la evolución de la enfermedad, afectando su pronóstico. Esto permite desarrollar estrategias en el seguimiento para diagnosticarlas de manera precoz e instaurar tratamientos oportunos y adecuados.

Referencias bibliográficas

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
2. Carbonell J. Manifestaciones extrarticulares de la artritis reumatoide. Barcelona: España. 1990. Pp: 43-59.
3. Ahlmen M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hasfstro. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2010[acceso: 20/08/2020];69(1):230-3. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/69/01/230.long>
4. Areskoug Josefsson K, Oberg U. A literature review of the sexual health of women with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care.* 2019[acceso: 20/08/2020];7(4):219-26. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/msc.152>
5. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Penedo Coello A, Pérez Rodríguez A, Baez Duenas RM, Charnicharo Vidal R, et al. Community-based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba: a COPCORD study. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(2):51-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819b61cb>

6. Hochberg MC. Extrarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier Ltd. 2015. pp:300-40. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/rheumatology-2-volume-set/hochberg/978-0-323-09138-1>
7. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C. Incidence and mortality of extra-articular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, 1995-2007: a population based study. *J Rheumatol*. 2011[acceso: 20/08/2020];38:983-9. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3193155/pdf/nihms288339.pdf>
8. Turesson C, McClelland RL, Christianson T, Matteson E. Clustering of extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2016[acceso: 20/08/2020];43:1-4. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/35/1/179.long>
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mchane DJ, Fries JF, Coopers NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
10. Van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH, Cats A, Van der Voort EAM, Breedveld FC, et al. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: a results of a follow- up study. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1029-35.
11. 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 Rheum*. 2016[acceso: 20/08/2020];50:709-15. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.20044>
12. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic Citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016[acceso: 20/08/2020];48:2741-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.11223>
13. Brzustewicz E, Henc I, Daca A, Szarecka M, Sochocka-Bykowska M, Witkowski J, et al. Autoantibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum cytokine profiling in monitoring of early treatment. *Cent Eur J Immunol*. 2017[acceso: 20/08/2020];42:259-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708207/>
14. Coutant F. Pathogenic effects of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis-role for glycosylation. *J Bone Spine*. 2019;86:562-7. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.005>

15. Trier NH, Houen G. Epitope Specificity of Anti-Citrullinated Protein Antibodies. *Antibodies(Basel)*. 2017;6(1):5. DOI: <https://doi.org/10.3390/antib6010005:157-9>

16 Van der Heijde DM, Van'thof MA, Van riel PL. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990;11:1812-22. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.49.11.916>

17. Prevoo ML, Van'thof MA, Kupper HH. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joints counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44-8.

18. Alpízar-Rodríguez D, Mueller D, Moller B, Dudler J, Ciurea A, Zufferey P, et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017[acceso: 16/09/2020];56(9):1579-85. DOI:

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex239>

19. Sparks JAC, Chang SC, Liao KP. Incident rheumatoid arthritis and risk of mortality among women followed prospectively from 1976 to 2010 in the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;66:359-70. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22752>

20. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Expert Committee: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;69:631-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>

21. Sockalingam S, Khuan CS, Sthaneshwar P. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Malaysian rheumatoid arthritis patients and its correlation with disease activity. *Int J Rheum Dis*. 2018;12:211-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2009.01412>

22. Wahab A, Mohammad M, Rahman MM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is a good indicator for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Pak J MedSci*. 2013;29:773-805.

23 Watad A, Amital H. ACPAs Are Much More Than Diagnostic. Autoantibodies. *Rambam Maimonides Med J*. 2016;7(4):10260-7. DOI: <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10255>

24 Hedstrom AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *European Journal of Epidemiology*. 2018;33:415-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0360-5>

25. Richman NC, Yazdany J, Graf J. Extrarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly

- Hispanic and Asian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:92-7.
26. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatol Int*. 2006;26:1091-5.
27. Vela P. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis, now. *EMJ Rheumatol*. 2014;1:103-12.
28. Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem*. 2016;39:9615
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.06.004>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Araceli Chico Capote: Diseño, redacción y revisión de la investigación.

Liset Bertoli González: Recopilación y procesamiento de los datos. Revisión y aprobación de los resultados.

Elena Kokuina: Interpretación de las investigaciones inmunológicas.

Miguel Estévez del Toro, Nelsa Casas Figueredo y Yeniset Sánchez Bruzón: Revisión y aprobación de los resultados.