

## Manifestación clínica de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas

### Clinical presentation of patients with early rheumatoid arthritis without rheumatoid factor and antibodies against citrullinated proteins-peptide.

Ricardo Sepúlveda, Dulce Renée Soto, Ulises Mercado

#### Resumen

**OBJETIVO:** Comparar la manifestación clínica y seguimiento a 12 meses en pacientes con artritis reumatoide seronegativa y seropositiva con criterios de clasificación ACR/EULAR 2010.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes atendidos entre 2010 y 2019 con artritis reumatoide temprana, agrupados en artritis reumatoide seropositiva a anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) y negativa a factor reumatoide y ACPA. El seguimiento se realizó a los 12 meses con el índice clínico de actividad de enfermedad, la función articular, el número de articulaciones inflamadas y el porcentaje de remisión.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 313 pacientes, de los que 253 tenían artritis reumatoide seropositiva a anticuerpos contra proteínas citrulinadas y 60 eran negativos. De estos últimos se excluyeron 21 pacientes con menos de 10 articulaciones inflamadas. No hubo diferencia en la edad entre ambos grupos. El 95% de los sujetos con artritis reumatoide seronegativa tenía índice clínico de actividad de enfermedad grave vs 67% de los positivos ( $p = 0.006$ ). Hubo tendencia a la discapacidad grave ( $p = 0.06$ ) y mayor número de articulaciones inflamadas en pacientes con artritis reumatoide seronegativa. El seguimiento a 12 meses no mostró diferencia en el porcentaje de remisión, discapacidad y número de articulaciones inflamadas.

**CONCLUSIONES:** En términos clínicos, la manifestación de la artritis reumatoide seronegativa es grave. En ausencia de autoanticuerpos, los pacientes seronegativos requieren más de 10 articulaciones inflamadas para reunir los criterios ACR/EULAR 2010.

**PALABRAS CLAVE:** Artritis reumatoide; factor reumatoide; seguimiento.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To compare the clinical presentation and 12-month follow-up of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis patients who met 2010 ACR/EULAR criteria.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective observational study was done including patients with early rheumatoid arthritis who were grouped in seropositive rheumatoid arthritis to antibodies against citrullinated proteins-peptide (ACPA) with or without rheumatoid factor and rheumatoid arthritis patients without these autoantibodies. Follow-up was carried out at 12 months with clinical disease activity index, health assessment questionnaire, number of swollen joints and percentage of remission.

**RESULTS:** There were included 313 patients: 253 had seropositive rheumatoid arthritis and 60 seronegative rheumatoid arthritis. Of these, 21 patients with less than 10 swollen joints were excluded. There was no difference in the age between

Hospital General de Mexicali y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California Campus Mexicali, Baja California, México.

**Recibido:** 18 de enero 2021

**Aceptado:** 9 de mayo 2021

#### Correspondencia

Ulises Mercado  
abimer2013@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Sepúlveda R, Soto DR, Mercado U. Manifestación clínica de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas. Med Int Méx 2022; 38 (4): 753-759.

both groups; 95% of seronegative rheumatoid arthritis and 67% of seropositive rheumatoid arthritis patients presented severe clinical disease activity index ( $p = 0.006$ ). There was a trend in severe disability ( $p = 0.06$ ) and a greater number of swollen joints in seronegative rheumatoid arthritis patients. The 12-month follow-up showed no difference in the percentage of remission, disability and number of swollen joints between groups.

**CONCLUSIONS:** Clinically the presentation of seronegative rheumatoid arthritis is severe. In the absence of autoantibodies, seronegative patients require more than 10 swollen joints to meet the 2010 ACR/EULAR criteria.

**KEYWORDS:** Rheumatoid arthritis; Rheumatoid factor; Follow-up.

## ANTECEDENTES

La artritis reumatoide se ha agrupado en dos subtipos de acuerdo con la presencia o ausencia de factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) en: artritis reumatoide seropositiva y artritis reumatoide seronegativa. La artritis reumatoide seropositiva se asocia con artritis severa, erosiones articulares y factores de riesgo bien identificados, como el tabaquismo y alelos HLA-DR $\beta$ 1 con epítotope compartido, mientras la artritis reumatoide seronegativa a ACPA se ha asociado con genes HLA -DR3 e IRF-5.<sup>1-5</sup> Alrededor del 20 al 30% de los sujetos con artritis reumatoide no tienen ACPA o factor reumatoide, aunque pueden manifestar enfermedad con erosiones. Es posible la presencia de otros autoanticuerpos, por ejemplo, factor reumatoide IgA en lugar de factor reumatoide IgM, anti-vimentina o anti-proteínas carbamiladas (anti-pCar). Los anti-pCar se expresan en una gran proporción de pacientes con artritis reumatoide, que incluyen pacientes negativos a ACPA.<sup>6,7</sup> Algunos estudios encuentran que los pacientes con artritis reumatoide seronegativa pueden tener niveles basales más altos de inflamación que los pacientes con artritis reumatoide seropositiva, aunque esto es controvertido.<sup>8-11</sup>

El diagnóstico de artritis reumatoide temprana<sup>12</sup> incluye cuatro variables: 1) duración de síntomas durante 6 semanas o más (un punto); 2) afección poliarticular (más de 10 articulaciones pequeñas) predominantemente de articulaciones pequeñas (5 puntos); 3) PCR o VSG (un punto), y 4) factor reumatoide o anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) con el mismo peso; el valor máximo es de 3 puntos. Una puntuación total de 6 o más puntos es necesaria para el diagnóstico de artritis reumatoide temprana. Con poliartitis de más de 10 articulaciones inflamadas (5 puntos) y la duración de los síntomas (un punto) se establece el diagnóstico de artritis reumatoide. En este estudio el objetivo fue investigar si los pacientes con artritis reumatoide seronegativa tienen más actividad inflamatoria basal y mayor remisión que los pacientes con artritis reumatoide seropositiva.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional que incluyó pacientes con artritis reumatoide temprana (12 o menos meses de duración de síntomas) atendidos entre 2010 y 2019. De 313 pacientes, 253 fueron seropositivos a ACPA con o sin factor reumatoide IgM, quienes reunían criterios de clasificación de artritis reumatoide del ACR/EULAR 2010, y 60

pacientes fueron seronegativos a factor reumatoide IgM y ACPA. Se excluyeron 21 pacientes con artritis reumatoide seronegativa que no tenían más de 10 articulaciones pequeñas inflamadas, sujetos menores de 18 años y pacientes que estaban recibiendo fármacos modificadores de enfermedad convencionales. En la presentación se midieron la actividad de enfermedad por el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI, puntuación mayor de 22 indica actividad grave), DAS28/VSG ( $> 5.1$  indica actividad grave), el número de articulaciones inflamadas, la función articular (HAQ  $> 1.2$  indica discapacidad grave). A los 12 meses se midieron el CDAI, HAQ, el número de articulaciones inflamadas y el porcentaje de remisión. Todos los pacientes recibieron metotrexato como tratamiento de primera elección, con cloroquina o sulfasalazina y dosis bajas de prednisona disminuyendo la dosis progresivamente. Los fármacos biológicos se prescribieron a 4 pacientes por un tiempo demasiado corto.

### Colección de datos

De 60 pacientes con artritis reumatoide seronegativa, solo 39 reunieron criterios de clasificación de artritis reumatoide con más de 10 articulaciones pequeñas inflamadas y 253 con artritis reumatoide seropositiva. Los pacientes seronegativos se parearon por edad  $\pm 5$  años con 253 pacientes seropositivos (39 vs 117). Se registraron las características clínicas y demográficas, como la edad, sexo, duración de la enfermedad, presencia de ACPA, VSG mm/h, el número de articulaciones inflamadas, el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI, que es la suma del número de articulaciones con dolor e inflamación en 28 articulaciones) y la evaluación global del médico y del paciente (0-10). El factor reumatoide se determinó mayormente por la prueba de aglutinación en látex ( $\geq 1:160$ ) y ACPA por electroquimioluminiscencia ( $> 17$  U/mL). La VSG no pudo determinarse en todos los pacientes a su ingreso.

### Seguimiento

Ambos grupos se siguieron a los 12 meses evaluando el número de articulaciones inflamadas, el índice clínico de actividad de enfermedad sin VSG o PCR (CDAI), la función articular (HAQ) y el porcentaje de remisión.

### Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, medianas y proporciones. Para la diferencia entre medianas se utilizó la prueba de Mann-Whitney (Minitab 16) y para variables categóricas la prueba  $\chi^2$ . Un valor p menor de 0.05 se consideró significativo.

## RESULTADOS

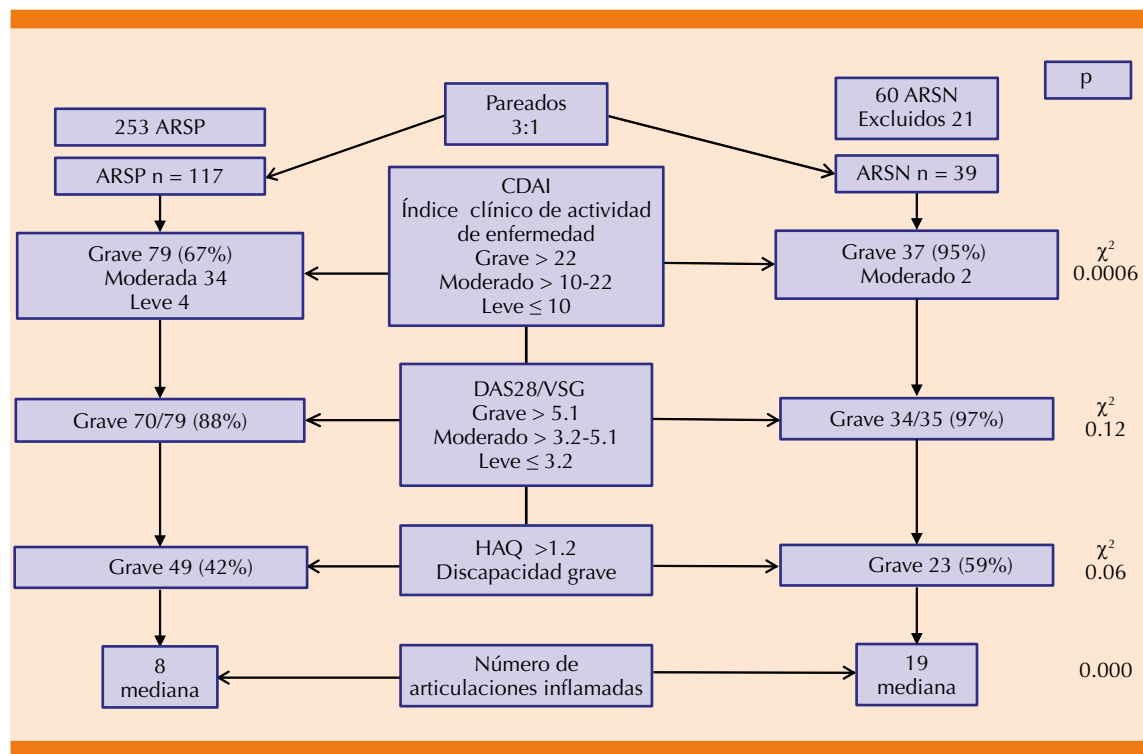
Como se observa en el **Cuadro 1**, la edad fue similar (42 vs 42,  $p = 0.93$ ). El 61 y el 88% de los pacientes con artritis reumatoide seropositiva tuvieron factor reumatoide y ACPA positivos, respectivamente y ambos se encontraron positivos en el 48% de los casos. Al ingreso los pacientes con artritis reumatoide seronegativa tuvieron mayor actividad por índice clínico de actividad de enfermedad que los pacientes con artritis reumatoide seropositiva: 95 vs 67% y mayor número de articulaciones inflamadas. No se encontró diferencia estadística entre ambos grupos utilizando el DAS28 con VSG ni en la función articular (**Figura 1**). El seguimiento a 12 meses (**Figura 2**) no mostró diferencia estadística en el índice clínico de actividad de enfermedad, HAQ, el número de articulaciones inflamadas y en el porcentaje de remisión.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que los pacientes con artritis reumatoide seronegativa tuvieron más inflamación en la manifestación, con porcentaje de remisión similar a la de los pacientes con artritis reumatoide seropositiva, probablemente

**Cuadro 1.** Características basales de los pacientes con artritis reumatoide seropositiva y seronegativa con duración de síntomas de 12 meses o menos

	Artritis reumatoide seronegativa (n = 60)	Artritis reumatoide seropositiva (n = 253)	p
Con criterios de ACR/EULAR 2010	39	253	
Pareados por edad ± 5 años	39	117	
Edad (mediana, años)	42	42	0.93
Sexo (mujeres, %)	36 (92)	94 (80)	0.0000001
Duración de enfermedad (meses, mediana)	8	5	0.002
FR positivo ≥ 160 (%)		61	
ACPA positivo > 17 U/mL (%)		88	
FR +ACPA positivos (%)		48	
VSG (mediana), mm/h	35	40	0.88



**Figura 1.** Características basales de los pacientes con artritis reumatoide seropositiva (ARSP) y seronegativa (ARSN) con duración de síntomas de 12 meses o menos. Criterios ACR/EULAR 2010.

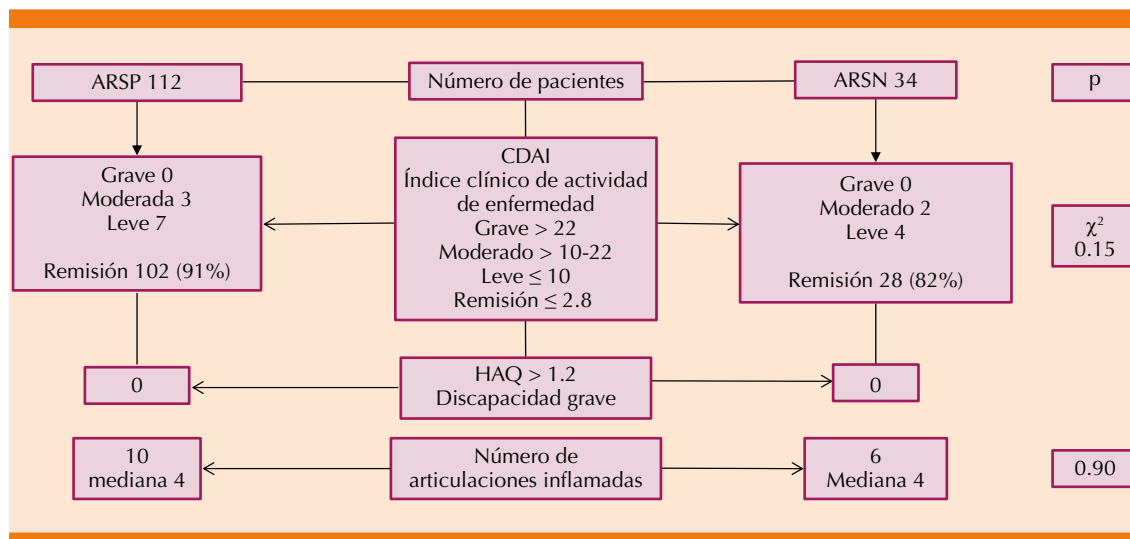


Figura 2. Seguimiento a 12 meses de pacientes con artritis reumatoide seropositiva (ARSP) y seronegativa (ARSN).

debido al tratamiento de elección con metotrexato y el inicio farmacológico temprano. Este estudio solo incluyó pacientes quienes reunieron criterios de clasificación de artritis reumatoide del ACR/EULAR 2010. Característicamente los pacientes tenían más de 10 articulaciones pequeñas inflamadas (que da una puntuación de 5), ausencia de autoanticuerpos en pocos casos de artritis reumatoide seronegativa (factor reumatoide IgM, ACPA), VSG en algunos casos para calcular el DAS28. La poliartritis simétrica de articulaciones pequeñas excluye otros tipos de artritis seronegativas, como las espondiloartropatías.

Los criterios ACR/EULAR 2010 otorgan hasta 3 puntos a los marcadores serológicos para detectar pacientes con artritis reumatoide temprana en el curso de enfermedad y al menos una a tres articulaciones pequeñas inflamadas da un valor de 2 puntos y la duración de la enfermedad por 6 o más semanas agrega un punto. Nuestro estudio incluyó pacientes con artritis reumatoide sin la existencia de autoanticuerpos y con poliartritis simétrica con

enfermedad más activa por índice clínico de actividad de enfermedad en la manifestación debido a que los pacientes recibieron en los primeros 12 meses fármacos modificadores de enfermedad sin evidencia de daño articular por radiología, pero se detectaron nódulos subcutáneos en artritis reumatoide seropositiva y en artritis reumatoide seronegativa. Barra y colaboradores<sup>8</sup> reportaron una cohorte de 841 pacientes con artritis reumatoide temprana; 216 (26%) tenían artritis reumatoide seronegativa con enfermedad basal más severa, comparada con 625 pacientes con artritis reumatoide seropositiva. El seguimiento mostró buena respuesta al tratamiento y menor probabilidad de padecer enfermedad erosiva en sujetos con artritis reumatoide seronegativa (**Cuadro 2**). Nordberg y su grupo<sup>9</sup> estudiaron a 234 pacientes con artritis reumatoide temprana, 36 (15%) tenían artritis reumatoide seronegativa. Además de la medición de actividad clínica utilizaron US para las articulaciones. Los autores encontraron grados más altos de inflamación en los pacientes con artritis reumatoide seronegativa que en los que

**Cuadro 2.** Estudios de artritis reumatoide temprana seronegativa y seropositiva utilizando criterios ACR/EULAR 2010

Autor	Tipo de estudio	Núm. de pacientes	Medición de actividad de la enfermedad DAS28 12 y 24 meses	Resultados	Observaciones
Barra L, et al. J Rheumatol 2014	Cohorte CATCH	Total 841 N = 216 (26%) con AR seronegativa vs AR seropositiva N = 625	DAS28 12 y 24 meses de seguimiento	Artritis reumatoide seronegativa con actividad de enfermedad más severa	Artritis reumatoide seronegativa con buena respuesta al tratamiento
Nordberg, et al. Ann Rheum Dis 2017	Cohorte	236 seropositivos y 36 (15%) seronegativos	DAS28, ultrasonido de articulaciones	Artritis reumatoide seronegativa con actividad de enfermedad más severa clínicamente y por ultrasonido	Los pacientes con artritis reumatoide seronegativa requieren más afección de articulaciones para completar criterios ACR/EULAR 2010
Choi Tsang-Tae, et al. PLoS One 2018	Comparativo pareado	201 con AR seropositiva y 40 con AR seronegativa	DAS28 basal, 12 y 24 meses	Mayor actividad de enfermedad. Resultados radiológicos similares	Artritis reumatoide seronegativa con mejor respuesta al tratamiento
Mouterde G, et al. Arthritis Res Ther 2019	Cohorte multicéntrico	Total 748 354 seronegativos y 394 seropositivos	DAS28 , HAQ-DI, seguimiento durante 36 meses con radiografía	Menor actividad basal de enfermedad en seronegativos y menor progresión radiográfica	Pacientes seronegativos con enfermedad basal menos severa y menor progresión radiográfica

tenían artritis reumatoide seropositiva. Choi y Lee<sup>10</sup> hicieron un estudio comparativo pareado que incluyó 201 pacientes con artritis reumatoide seropositiva y 40 con artritis reumatoide seronegativa. Los autores concluyeron que los pacientes con artritis reumatoide seronegativa manifestaron más actividad basal y mejor respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes con artritis reumatoide seropositiva. Recientemente Mouterde y colaboradores<sup>11</sup> mostraron que los pacientes con artritis reumatoide seronegativa a factor reumatoide y ACPA tienen menor inflamación basal y menor progresión radiológica durante el seguimiento que los pacientes con artritis reumatoide seropositiva. La divergencia en los resultados puede atribuirse a diferencias en las poblaciones se-

leccionadas, criterios de inclusión y medidas de actividad de enfermedad entre pacientes.<sup>11</sup>

### CONCLUSIONES

En nuestros casos los pacientes con artritis reumatoide temprana sin autoanticuerpos (factor reumatoide IgM, ACPA) se manifestaron con enfermedad más activa y menos grave. Durante el seguimiento a 12 meses ningún paciente tuvo otro tipo de artritis seronegativa y el factor reumatoide IgM fue persistentemente negativo. Desafortunadamente no se obtuvo la velocidad de sedimentación globular en todos los casos y en nuestro medio se utiliza la medición de proteína C reactiva (PCR) a dilución y no es apropiada para calcular el DAS28.

## REFERENCIAS

1. Daha NA, Toes REM. Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease? *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 202-203. doi: 10.1038/nrrheum.2011.28.
2. Ajeganova S, Huizinga TWJ. Seronegative and seropositive RA: alike but different? *Nat Rev Rheumatol* 2014; 11: 8-9. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.194>.
3. Padyukov LL, Mark Seielstad M, Ong RTH, Bo Ding B, Rönnelid J, Seddighzadeh, M, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis* 2011; 70: 259-265. doi: 10.1136/ard.2009.126821.
4. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 845-851. doi: 10.1136/ard.2006.051391.
5. Van der Helm-van Mill AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 205. doi: 10.1186/ar2384.
6. Shi R, Knevel P, Siwannahai MP, van der Linden GM, Jansen PA, van Veelen, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2011;108:17372-77.
7. Truchetet ME, Dublanc S, Bamtchte T, Vittecoq O, Mariette X, Richez C et al. Association of the presence of anti-carbamylated protein antibodies in early arthritis with a poorer clinical and radiologic outcome: data from the French ESPOIR cohort. *Arthritis Rheum* 2017; 69: 2292-2302. doi: 10.1002/art.40237.
8. Barra L, Pope JE, Orav JE Boire G, Haraoui B, Hitchon C et al. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2014; 4: 2361-9. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140082>
9. Nordberg LB, Liligraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, Uhlig T, Jonsson K, et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 341-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208873.
10. Choi ST, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS ONE* 2018, 13: 1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0195550.
11. Mouterde G, Cheval NR, Lukas C, Daien C, Saraux A, Dieude P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 140. doi: 10.1186/s13075-019-1909-8.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum* 2010; 69: 2569-81. doi: 10.1002/art.27584.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.