

# *Factor Reumatoideo y Marcadores de respuesta inflamatoria. Comportamiento en una muestra de individuos. Resultados Preliminares*

HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO DOCENTE "COMANDANTE FAUSTINO PÉREZ HERNÁNDEZ".  
MATANZAS.

**Revista Médica Electrónica 2008;30(5)**

Factor Reumatoideo y Marcadores de respuesta inflamatoria. Comportamiento en una muestra de individuos. Resultados Preliminares.  
Rheumatoid Factor and inflammatory answer Markers. Behavior in a sample of individuals. Preliminary results.

## **AUTORES**

[Dr. Ulises Mendoza Coussette \(1\)](#)

Dra. Zurama Eloísa Castro Castro (2)

Dr. Bárbaro Taylor Jiménez (3)

(1)Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Instructor. Hospital Clínico-quirúrgico Docente Comandante Faustino Pérez Hernández.

(2)Especialista en Inmunología Básica y Clínica. Profesora Titular. Clínica de Medicina Natural.

(3)Especialista de II Grado en Reumatología. Profesor Instructor. Hospital Clínico-quirúrgico Docente Comandante Faustino Pérez Hernández.

## **RESUMEN**

El factor reumatoideo es un marcador serológico de autoinmunidad asociado con varias enfermedades, y con una elevada demanda en el laboratorio clínico del hospital "Faustino Pérez" de Matanzas. Por estas razones nos motivamos a realizar un estudio transversal para analizar el comportamiento sérico de factor reumatoideo, proteína C reactiva, C3 y C4 complemento, IgG, IgM, e IgA en una muestra supuestamente sana y enferma de esta provincia. Para ello se realizó la determinación cuantitativa inmunoturbidimétrica de estas variables en 112 individuos, 70 controles supuestamente sanos y 42 pacientes, mediante el empleo de diagnosticadores Futura System. El Test-T para comparación de medias entre grupos arrojó niveles significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) de factor reumatoideo, proteína C reactiva, IgG, e IgA: 98,64 v/s 17,81 U/ml, 26,4 v/s 5,31 mg/L, 14,35 v/s 12,65 g/L, 4,12 v/s 2,59 g/L, en los pacientes con relación a los controles, respectivamente; y niveles inferiores de C3, 1,40 v/s 1,68 g/L, y C4, 0,29 V/S 0,36 G/L, en los primeros ( $p < 0,05$ ). Además, se detectaron niveles significativamente superiores de C3 complemento en pacientes en estadio de exacerbación clínica con relación a aquéllos en remisión, 1,48 v/s 1,02 g/L ( $p = 0,018$ ), y en pacientes con Artritis Reumatoidea frente a aquéllos con otros diagnósticos, 1,65 v/s 1,21 g/L ( $p = 0,004$ ); así como de IgG en pacientes en remisión con relación a los activos, 16,77 v/s 13,78 g/L ( $p = 0,050$ ). No fue encontrada diferencia significativa para el resto de las variables entre los pacientes. Estos resultados podrían deberse a la participación de la respuesta inflamatoria activada en los pacientes estudiados y en la regulación de los niveles de factor reumatoideo en diferentes enfermedades, y a

la activación del C3 complemento, principalmente en pacientes con Artritis Reumatoidea.

**DeCS:**

**FACTOR REUMATOIDE/uso diagnóstico**

**ARTRITIS REUMATOIDE/diagnóstico**

**ARTRITIS REUMATOIDE/epidemiología**

**ARTRITIS REUMATOIDE/etiología**

**PROTEÍNA C/uso diagnóstico**

**INMUNOGLOBULINA G/uso diagnóstico**

**HUMANOS**

**ADULTO**

## **INTRODUCCIÓN**

Los Factores Reumatoideos (FR) son autoanticuerpos que se producen frente a moléculas de IgG en el organismo tanto en condiciones fisiológicas como patológicas (1). Los mismos pueden ser de diferentes clases, pero en condiciones fisiológicas predomina la clase IgM.

La producción de FR se encuentra regulada por múltiples factores, a pesar de no estar completamente esclarecida. Se citan entre los mismos: factores ambientales, genéticos, hormonales, modificadores metabólicos de la IgG antigénica, especies reactivas del oxígeno/nitrógeno (EROs/RNSs), citocinas proinflamatorias e inmunizaciones recientes(1), no específicos para la Artritis Reumatoidea (AR). El FR se encuentra entre los marcadores de autoinmunidad más usados en la práctica clínica de nuestro país, con una elevada demanda en nuestro laboratorio. Su empleo como elemento humoral dentro de los criterios de la Asociación Americana de Reumatología, ARA (2) se aplica principalmente en el diagnóstico y pronóstico de la AR.

A pesar de la elevada asociación del FR con la AR, en la literatura científica se relacionan un gran número de enfermedades donde se ha detectado presencia de FR, FR positivo, dependiendo de la sensibilidad analítica del método empleado. Entre éstas se encuentran: otras enfermedades reumáticas sistémicas, infecciones, enfermedades crónicas, neoplasias, síndrome nefrótico, cirrosis biliar primaria, crioglobulinemias, entre otras condiciones como inmunizaciones recientes. A esto se suma la presencia de FR elevado en un 5-10 % de la población sana. La determinación del FR se puede realizar por métodos cualitativos y cuantitativos. Entre los primeros se encuentran: aglutinación con hematíes de carnero, aglutinación con hematíes de conejo y aglutinación con látex (3), y entre los últimos los nefelométricos e inmunturbidimétricos (3). La mayoría de los ensayos cualitativos detectan principalmente FR tipo IgM subvalorando de este modo el título real de este marcador y escapando a la detección los FR IgG e IgA que puedan estar presentes, "Factor Reumatoideo Oculto"(3). De igual modo el empleo de ensayos de laboratorio capaces de distinguir entre las diferentes clases de FR, como el ELISA (4), no está generalizado en nuestro entorno. Han sido reportados otros autoanticuerpos con mayor especificidad diagnóstica para la Artritis Reumatoidea que el FR como: anti agalactosil IgG, anti gal(-) IgG, y anti péptido citrulinado cíclico, anti CCP (5-7), pero su determinación no está incorporada al trabajo sistemático de la mayoría de los laboratorios. La exploración del grado de respuesta inflamatoria en enfermedades relacionadas con la positividad del FR ha provocado un aumento en la demanda para la determinación de este marcador en nuestro laboratorio, junto a la de otros indicadores de respuesta inflamatoria, lo cual ha sido incitado, en parte, por la

introducción de métodos cuantitativos que reportan resultados más exactos con relación a los cualitativos.

Por lo anteriormente expuesto, sumado a la necesidad de validar el uso diagnóstico de la determinación inmunturbidimétrica cuantitativa en nuestro laboratorio, y para ofrecer un uso más eficiente de estos marcadores humorales en la práctica clínica, nos motivamos a realizar este estudio para analizar el comportamiento sérico de la determinación inmunturbidimétrica de Factor Reumatoideo, Proteína C Reactiva, C3y C4 Complemento e inmunoglobulinas séricas: IgG, IgM, IgA, en una muestra de individuos sanos y enfermos de nuestra provincia, así como para comparar los niveles séricos de estos marcadores entre los pacientes estudiados según estadio clínico y diagnóstico de Artritis Reumatoidea o no.

## **MÉTODO**

**Se realizó un estudio transversal obedeciendo a la siguiente metodología:**

### **- Selección de pacientes**

Fueron seleccionados pacientes portadores de enfermedades asociadas con positividad del FR, según la literatura (grupo en estudio), previa coordinación con personal médico asistencial; así como individuos donantes de sangre supuestamente sanos (grupo control) en el período comprendido entre enero-noviembre de 2007, procedentes de los siguientes servicios:

- Hospital Faustino Pérez (Pacientes):

-Consulta externa de: Reumatología, Inmunología, y Dermatología.

-Salas de pacientes ingresados en los servicios de estas especialidades

- Banco de Sangre provincial de Matanzas (Controles Sanos)

### **Criterios de Inclusión**

-Individuos que habiendo expresado su consentimiento informado presentaron alguna de las siguientes condiciones:

- a) Diagnóstico de Artritis Reumatoidea (pacientes AR), en fase de exacerbación o remisión clínica, según criterios de la ARA.
- b) Otros diagnósticos asociados a la positividad del FR (pacientes no AR), en fase de exacerbación o remisión clínica, según criterios diagnóstico-evolutivos establecidos, según la enfermedad.
- c) Donantes de sangre (controles sanos)

### **Criterios de Exclusión:**

Pacientes que a pesar de reunir los criterios de inclusión presentaron:

- Negativa a participar en el estudio (no consentimiento informado).
- Muestra biológica, suero, hemolizada.
- Evento clínico agudo no asociado a su enfermedad de base, por la cual podía ser incluido en el estudio.

En todos los casos incluidos se procedió a una entrevista previo a la obtención de la muestra para el control de variables preanalíticas de interés, estadio clínico y diagnóstico de AR, o no AR.

## Obtención, preparación y almacenamiento de muestras

En todos los casos se realizó la extracción de sangre venosa en ayuna y horario matutino, 7.00- 9.00 a.m. Las muestras de sangre fueron centrifugadas luego de 30 minutos de extraídas a 3000 rpm durante 10 minutos para la obtención de los sueros correspondientes. Posteriormente fueron decantados 500µl de suero de cada individuo en viales ependorff, identificados según numeración de entrada y grupo de pertenencia, pacientes (P), o controles (C), y almacenados a temperatura de refrigeración, 2-8 o C, si se procesaban en período menor de 24 horas, o a -20 o C en caso de no poder procesarse el día de la extracción, según recomendaciones metodológicas, respectivamente.

## Procesamiento de las muestras

Se efectuó la determinación de los siguientes parámetros en todas las muestras analizadas: Factor Reumatoideo, Proteína C Reactiva (PCR), Componentes C3 y C4 del Complemento Sérico e Inmunoglobulinas séricas IgG, IgM, IgA. Todos los parámetros antes mencionados fueron determinados por método inmunturbidimétrico cuantitativo con el empleo de los juegos diagnosticadores Futura System correspondientes a cada parámetro (Firma Futura System S.r.l-Italy) (8-12) en el analizador automático Hitachi 902 (Firma Roche) del laboratorio clínico en la institución hospitalaria antes mencionada. El control de calidad interno se llevó a cabo con el empleo de los juegos controladores para Factor Reumatoideo (13); así como Precinorm y Precipath Protein (Roche System) para el resto de los parámetros analizados, respectivamente. (13,14)

Como material auxiliar fueron empleados aditamentos generales del trabajo de laboratorio.

## Análisis Estadístico

Se procedió primeramente a la creación de una base de datos como matriz inicial para el análisis de los resultados. Para describir los mismos se emplearon medidas descriptivas de tendencia central y dispersión, media y desviación estándar, respectivamente. Se empleó el test T para comparación de medias entre los grupos en cada una de las variables analizadas. Se empleó el programa estadístico SSPS (versión 10.0), y se utilizó como nivel de significación un valor de  $p < 0.05$ . La presentación de los resultados del análisis estadístico fue auxiliada por el empleo de tablas.

## RESULTADOS

Tabla No.1 Características generales de la muestra estudiada

Grupos (n) [EP(rango)]	Subgrupos (n)	Sexo		Enfermedad (tipo)	% del Total (pacientes o controles)
		F	M		
Pacientes(42)[43(16-86)]	1.1 (18)	13	5	Artritis Reumatoidea (AR)	43
	1.2 (13)	9	4	Autoinmune no AR	31
	1.3 (6)	1	5	Infeciosas	14
	1.4 (5)	3	2	Otras	12

Controles (70) [39(21-60)]	-	15	55	-	100
----------------------------	---	----	----	---	-----

Leyenda: n. Número de casos EP: Edad Promedia

Tabla No. 2

Distribución de pacientes según estadio clínico y tipo de enfermedad (AR o No AR)

Tipo de Enfermedad	Estadio Clínico		Total (%)
	Exacerbación(n)	Remisión(n)	
AR	16	2	18 (43)
No AR	18	6	24 (57)
Total (%)	34 (81)	8 (19)	42 (100)

Leyenda: AR. Artritis Reumatoidea

Tabla No. 3

Porcentaje de pacientes según valor de Factor Reumatoideo en los grupos analizados.

Grupo analizado	FR* NORMAL (<20U/ml)	FR Elevado* (> 20U/ml)
Controles	94	6
Pacientes(general)	57	43
Pacientes en Exacerbación	53	47
Pacientes en Remisión	75	25
Pacientes AR	39	61
Pacientes no AR	71	29

Leyenda: FR. Factor Reumatoideo AR. Artritis Reumatoidea

\*. Según método empleado

Tabla No. 4

Comparación de medias, Pacientes v/s Controles

Variable Analizada	Media(DS) Pacientes	Media(DS) Controles	Estadígrafo F (ANOVA)	p asociada
FR (U/ml)	98,64(211,20)	17,81(30,44)	5.88	0.018*
PCR (mg/L)	26,4(36,7)	5,31(2,58)	13,41	0,000*
C3c (g/L)	1,40(0,50)	1,68(0,51)	6,25	0,014*
C4c (g/L)	0,29(0,10)	0,36(0,08)	10,07	0,002*
IgG (g/L)	14,35(3,90)	12,65(1,44)	6,88	0,010*
IgM (g/L)	1,90(2,30)	1,18(0,55)	3,80	0,055
IgA (g/L)	4,12(3,77)	2,59(0,69)	6,49	0,013*

Leyenda: FR . Factor Reumatoideo C3c. C3 Complemento

PCR. Proteína C Reactiva C4c. C4 Complemento

\*. p significativa (<0,05)

**Tabla No. 5**  
**Comparación de medias. Pacientes en Exacerbación v/s Remisión**

Variable Analizada	Media(DS) Exacerbación	Media(DS) Remisión	Estadígrafo F (ANOVA)	p asociada
FR (U/ml)	115,18(231,23)	28,36(47,27)	1,097	0,301
PCR (mg/L)	28,74(38,07)	16,5(30,79)	0,712	0,404
C3c (g/L)	1,48 (0,50)	1,02 (0,32)	6,134	0,018*
C4c (g/L)	0,30(0,10)	0,25(0,07)	2,028	0,162
IgG (g/L)	13,78 (3,54)	16,77 (4,65)	4,092	0,050*
IgM (g/L)	1,93(2,53)	1,78(0,55)	0,026	0,872
IgA (g/L)	4,32(4,11)	3,25(1,51)	0,515	0,477

Leyenda: **FR.** Factor Reumatoideo **C3c.** C3 Complemento

**PCR.** Proteína C Reactiva **C4c.** C4 Complemento

\*. p significativa (<0,05)

**Tabla No.6**  
**Comparación de medias. Pacientes AR v/s Pacientes no AR**

Variable Analizada	Media(DS) Pacientes AR	Media(DS) Pacientes No AR	Estadígrafo F (ANOVA)	p asociada
FR (U/ml)	109,88(240,93)	90,21(190,88)	0,087	0,769
PCR (mg/L)	22,50(29,03)	29,33(42,02)	0,350	0,558
C3c (g/L)	1,65(0,50)	1,21 (0,41)	9,544	0,004*
C4c (g/L)	0,28(0,08)	0,30(0,11)	0,431	0,515
IgG (g/L)	13,33(3,10)	15,11(4,31)	2,204	0,145
IgM (g/L)	1,33(1,00)	2,32(2,88)	1,964	0,169
IgA (g/L)	3,21(1,11)	4,80(4,82)	1,873	0,179

Leyenda: **FR.** Factor Reumatoideo **C3c.** C3 Complemento

**PCR.** Proteína C Reactiva **C4c.** C4 Complemento

**AR.** Artritis Reumatoidea \*. p significativa (<0,05)

## DISCUSIÓN

El presente trabajo constituye la primera experiencia en nuestra provincia en el uso de un método con un mismo principio, inmunoturbidimétrico cuantitativo, para el análisis de las variables señaladas, lo cual favoreció una mejor discriminación entre los resultados interindividuales con relación a los métodos cualitativos, acorde a los objetivos propuestos.

En la tabla No.1 se presentan las características generales de la muestra estudiada. Existió un predominio del sexo femenino en el grupo en estudio y una edad promedio comprendida entre la tercera y sexta décadas de vida, lo cual concuerda con lo expuesto en la literatura teniendo en cuenta el tipo de enfermedad

prevaliente, autoinmune (73,8 % de los pacientes analizados), su mayor frecuencia en dicho sexo (70,96 % de pacientes con enfermedad autoinmune en la muestra), y rango etáreo de presentación y frecuencia. Se pudo obtener una muestra heterogénea en su composición, en cuanto a estadio clínico de la enfermedad, exacerbación o remisión y diagnósticos: Artritis Reumatoidea, o no, Tabla No.2. El grupo no AR, de acuerdo al número de casos por enfermedad, estuvo constituido por: 4 Lupus Eritematoso Sistémico (LES), 3 Enfermedad de Hansen, 2 Psoriasis, 2 Fibromialgia, 2 Esclerodermia (1 sistémica progresiva, y 1 local, respectivamente), 2 Neoplasia, y 1 caso en cada una de las siguientes entidades: Síndrome de Sjogren, Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC), Artritis Gotosa, Mieloma Múltiple (MM), Hepatitis Fulminante, Meningitis por Criptococo, Hepatitis Fulminante, Endocarditis Bacteriana, tuberculosis, y Policondritis Recidivante. La utilidad de las diferentes determinaciones de laboratorio clínico se expresa en su empleo como herramienta diagnóstica, pronóstica, evolutiva y de pesquiasaje. Es conocido que la capacidad discriminadora de una prueba de laboratorio entre diferentes estados patológicos aumenta su utilidad diagnóstica, lo cual incluye inicialmente demostrar diferencias entre individuos sanos y enfermos. El Factor Reumatoideo ha sido empleado por varios años como criterio humoral relacionado con la artritis reumatoidea, pero es conocido su presencia en otras enfermedades y un bajo por ciento de la población sana, como se refirió anteriormente. Nuestros resultados concuerdan con la mayor frecuencia de distribución, reportada en la literatura, de niveles elevados del mismo en la Artritis Reumatoidea con relación a otras enfermedades (Tabla No.3). Se confirmó, mediante el uso de la determinación inmunoturbidimétrica cuantitativa, la utilidad clínica de las variables analizadas al comparar el grupo control sano frente a los pacientes en general (Tabla No.4). En este punto la IgM constituyó una excepción. La presencia de cualquier proceso inflamatorio agudo subclínico, así como la inmunidad humoral fisiológica frente a antígenos liberados a partir del recambio celular normal y eliminación de células envejecidas apoptóticas, eventos comunes en pacientes e individuos sanos, podría explicar este hallazgo, principalmente si se considera que la IgM es una inmunoglobulina de respuesta aguda o temprana y que los eventos antes referidos están ocurriendo continuamente en el organismo. En relación a la presencia en individuos sanos del FR, ha sido planteado que la misma corresponde con el estado de autoinmunidad fisiológica o positiva, en la que participan FRs IgM polirreactivo de baja afinidad. Este proceso se necesita para la eliminación de células dañadas o senescentes, inmunocomplejos generados en el funcionamiento normal de los mecanismos defensivos, o para el ajuste de la intrincada red neuroendocrina. La unión del FR a los inmunocomplejos promueve su remoción de la circulación por vía del sistema fagocítico mononuclear. En condiciones patológicas la producción del FR y sus isotipos predominantes son altamente influenciadas por los eventos relacionados con el balance entre tolerancia inmunológica y respuesta frente a lo propio. En el caso de la artritis reumatoidea se plantea que el microambiente sinovial afectado se convierte en un órgano linfoide secundario ectópico, y a su vez, en un sitio de cambio de isotipo e hipermutación somática para los linfocitos B FR +. Williams y colaboradores han mostrado que la hipermutación somática en la respuesta autoinmune ocurre fuera de los centros germinales convencionales, lugar donde operan mecanismos de tolerancia normal, permitiendo la activación de estos linfocitos autorreactivos y el consecuente incremento en los niveles de factor reumatoideo en relación al estado de salud. En este proceso se ha hecho mención de la necesaria participación de células T cooperadoras CD4 +, respondedoras a agregados que presentan IgG en la sinovia, como fenómeno crucial para el cambio de clase del FR producido de IgM a IgG, o IgA.

La respuesta inflamatoria relacionada con los estados patológicos presentados por los pacientes estudiados justifica las diferencias encontradas entre éstos y los controles sanos en cuanto al resto de las variables con diferencia significativa. La exposición en la literatura científica de factores relacionados con la exacerbación

de la respuesta inflamatoria, como las citocinas, en la regulación de la producción del FR, nos condujo a la comparación de las variables estudiadas en nuestros pacientes según el estadio clínico, exacerbación o remisión, lo cual se conoce que está asociado a una mayor y menor actividad inflamatoria, respectivamente (Tabla No.5). Contrario a lo que cabría esperar a partir de esta evidencia bibliográfica, en nuestro estudio no detectamos diferencia significativa entre estos subgrupos para la mayoría de las variables analizadas, excepto el C3 complemento y la IgG. Con relación a esto, resulta importante resaltar que el grupo en exacerbación estuvo constituido mayoritariamente por pacientes crónicos, o sea, en fase de recaída, 73,5 % en recaída v/s 26,5 % de debut (resultado no tabulado). Por otra parte, el 59,5 % del total de pacientes estudiados presentaban una larga estadía de su enfermedad de base, todo lo cual influye en el valor promedio de las determinaciones realizadas y pudo interferir para evidenciar diferencias significativas entre los pacientes que sean explicables por los eventos de la fase aguda de la respuesta inflamatoria, en el análisis de comparación de medias entre grupos. A esto debe añadirse el posible efecto de la farmacoterapia en los pacientes en exacerbación, hipótesis que a través de un estudio transversal, uniobservacional, no puede ser completamente esclarecido. En relación al Factor Reumatoideo, actualmente se plantea que el antígeno por éste reconocido con mayor afinidad es la molécula de IgG modificada, más que la nativa, y más aún en los complejos inmunes donde la misma esté presente. En relación a este punto han sido citadas diferentes variantes para esta IgG modificada como: agalactosil-IgG (19), dada por la falta de residuos de galactosa en la porción Fc de la IgG antigénica, IgG modificada por productos de glicosilación avanzados (estado favorecido en la Diabetes Mellitus), e IgG antigénica oxidada producto de la acción de especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (ERO/ERN), todas las cuales son modificaciones a largo plazo sobre las IgG antigénicas que dependen en magnitud del tiempo transcurrido desde el comienzo de la causa básica que lleve a estas modificaciones, ejemplo: niveles de ERO/ERN en función de la duración del proceso inflamatorio crónico que acompaña a la mayoría de las enfermedades presentadas por los pacientes analizados, y pudiera comportarse de forma similar en pacientes crónicos con independencia de la presencia de recaídas agudas. En este sentido, se ha encontrado asociación significativa entre la modificación oxidativa de la IgG y los niveles de FRs,  $p > 0,0001$ , y con el número de articulaciones inflamadas,  $p > 0,01$ , en la Artritis Reumatoidea.

La conocida activación del sistema del complemento sérico que acompaña a la exacerbación de la respuesta inflamatoria podría explicar los mayores niveles de C3c encontrados en los pacientes en exacerbación, con posible participación mayoritaria de la vía alternativa; mientras que los niveles superiores de IgG, anticuerpo de respuesta tardía o crónica, en pacientes en remisión, pueden deberse a diferencias en el tiempo real de duración de la enfermedad en este subgrupo de pacientes, u otra causa no esclarecida por medio de los resultados hasta el momento disponibles en este estudio. No obstante, los resultados obtenidos en esta comparación necesitan de mayor esclarecimiento debido a la diferencia de tamaño muestral entre estos grupos, 34 en exacerbación v/s 8 en remisión, lo cual consideramos dependiente de la selección aleatoria de pacientes en un centro de atención secundaria, donde existe predominio de pacientes en exacerbación respecto a aquellos en remisión.

Finalmente se procedió a comparar los pacientes según el diagnóstico presentado: AR o no AR, (Tabla # 6). Durante este análisis se evidenció una participación diferenciada del C3c entre los subgrupos analizados. Resultó significativamente mayor el C3c en los pacientes con Artritis Reumatoidea. En este sentido, manejamos dos posibles explicaciones para nuestros resultados: por un lado una posible mayor activación de la vía alterna del complemento en los pacientes con esta enfermedad, al no acompañarse este hallazgo de diferencias significativas en

el C4c, o el reconocido consumo del complemento sérico que acompaña a la formación de inmunocomplejos a nivel sistémico, por la vía clásica, propio de las entidades no AR, presentes en nuestra muestra, lo cual explicaría los menores niveles de C3c en este último subgrupo de pacientes. Con relación a ello, sería interesante incorporar en estudios posteriores el análisis de marcadores séricos más específicos del control, activación e inhibición, del complemento sérico en pacientes con enfermedades autoinmunes e inflamatorias sistémicas en nuestro medio que ayudara a distinguir entre estas hipótesis. Una de nuestras principales motivaciones en el presente estudio fue la posible diferencia en cuanto a los niveles de factor reumatoideo entre pacientes con Artritis Reumatoidea y aquellos portadores de otras enfermedades en las cuales ha sido reportada la positividad de este marcador serológico. En nuestro estudio no encontramos diferencia significativa a este respecto. Como señalamos en la introducción de este artículo, se han citado varios factores influyentes en la regulación de la producción del factor reumatoideo. Luego de los estudios de genómica, se han determinado varios alelos de susceptibilidad para producir elevados títulos de factor reumatoideo, en varios genes, no exclusivos para la Artritis Reumatoidea, sino para otras enfermedades autoinmunes también. Por otra parte, el esclarecimiento de los mecanismos de activación de los linfocitos B productores de FR, Linfocitos B FR + , ha permitido conocer que este tipo de autoanticuerpo puede ser producido tanto en respuesta a la IgG antigénica, vía sitio de unión al antígeno convencional, como vía unión a otros autoantígenos u antígenos ambientales, los cuales han sido implicados en desórdenes autoinmunes crónicos. Estas consideraciones sumadas a otros factores presentes en nuestros pacientes, independientes de su diagnóstico como: hábito de fumar, citocinas proinflamatorias y factores hormonales como posibles reguladores inespecíficos de la producción de FR, tal como se refiere en la literatura (1), podrían explicar nuestro hallazgo. Nuevamente al igual que en el análisis comparativo entre pacientes en exacerbación y remisión, no encontramos diferencia significativa en el resto de las variables estudiadas. Además, el predominio de pacientes crónicos en la muestra como se señaló anteriormente, lo cual pudiera explicar la no diferencia entre marcadores de fase aguda como PCR e IgM, unido al hecho de tratarse de variables que se incrementan secundario a la respuesta inflamatoria que acompaña, de forma común, a estas enfermedades, no parece depender de mecanismos fisiopatológicos específicos de la Artritis Reumatoidea, los mayores o menores niveles que dichas variables pueden adquirir.

A pesar de nuestro intento por caracterizar el comportamiento de estas variables en nuestro medio con el uso del método inmunoturbidimétrico cuantitativo, el diseño de un estudio transversal nos ha limitado para esclarecer aspectos de interés como: la posible variación temporal del factor reumatoideo, incluyendo el efecto de la farmacoterapia, la posible diferencia entre las variables analizadas intra e interindividuales según tiempo de evolución de la enfermedad, estadio de debut v/s cronicidad, la influencia de la respuesta inflamatoria crónica basal (estado clínico silente o de remisión) en estas variables, atendiendo al pequeño tamaño muestral obtenido para pacientes en remisión clínica. Además de esto, el análisis de la asociación entre el factor reumatoideo y las restantes variables analizadas; así como con otros biomarcadores de mayor especificidad diagnóstica en las enfermedades reumatoideas asociadas a su elevación permitirá un uso más eficiente en la clínica.

## **CONCLUSIONES**

Se detectó un predominio de factor reumatoideo elevado, >20 u/ml, en los pacientes, principalmente en estadio de exacerbación y con diagnóstico de Artritis Reumatoidea. La determinación inmunoturbidimétrica cuantitativa detectó niveles superiores de FR, PCR, IgG, e IgA, y niveles inferiores de C3C y C4c, en pacientes

en relación a los controles sanos. Los niveles séricos cuantitativos de FR., PCR, IgM, e IgA no distinguieron entre los pacientes analizados con independencia del estadio clínico o diagnóstico de Artritis Reumatoidea, o no, presentado. Los niveles séricos de C3 complemento distinguieron entre los pacientes según estadio clínico, y diagnóstico de Artritis Reumatoidea, o no, presentado. Los niveles séricos de IgG distinguieron entre los pacientes según estadio clínico. Se evidenció la participación de la respuesta inflamatoria en la regulación de los niveles de factor reumatoideo; así como del complemento sérico, de forma diferenciada, en los pacientes estudiados.

## RECOMENDACIONES

- Incrementar el tamaño muestral en el grupo en estudio, principalmente pacientes en remisión.
- Profundizar en el estudio de la asociación entre el factor reumatoideo y las restantes variables analizadas; así como entre éste y marcadores de mayor especificidad diagnóstica en las enfermedades reumatoideas asociadas a su elevación.
- Analizar el posible valor evolutivo del factor reumatoideo en la artritis reumatoidea y otras entidades autoinmunes asociadas con su elevación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMR, Westwood PN, Nelson FC. Rheumatoid Factors: what's new?. *Rheumatology*. 2006; 45(4): 379-85.
2. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996; 39(5): 713-22.
3. Fernández MS. Autoanticuerpos más frecuentes en enfermedades del tejido conectivo. *Rev Sociedad de Med Interna*. 2001; 2(4): 750-60.
4. Ichikawa Y, Yamada C, Horiki T, Hoshina Y, Uchiyama M, Yamada Y. Antiagalactosyl-IgG antibodies and isotype profiles of rheumatoid factors in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatology*. 1998; 16(6): 709-15.
5. Maeno N, Takei S, Fujikawa S. Antiagalactosyl IgG antibodies in juvenile idiopathic arthritis, juvenile onset Sjogren's syndrome, and healthy children. *J Rheumatol*. 2004; 31: 1211-7.
6. Das H, Atsumi T, Fukushima Y. Diagnostic value of antiagalactosyl IgG antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2004; 23: 218-22.
7. Soltys AJ, Westwood OMR, Austen BM, Bond A, Hay FC. Analysis of rheumatoid factor binding to synthetic peptides and galactose deficient IgG molecules. *Clin Exp Rheumatol*. 1994; 12: 110.
8. Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. *Fed Register*. 2001; 17: 260-73.
9. Suardías J, Cruz C, Colina A. *Laboratorio Clínico*. La Habana: Ciencias Médicas; 2004: 470-1.
10. Williams DG, Moyes SP, Mageed RA. Rheumatoid factor isotype switch and somatic mutation variants within rheumatoid arthritis synovium. *Immunology*. 1999; 98: 123-36.

11. Estwood OMR, Soltys AJ, Austen BM, Hay FC. Molecular modelling of IgG Fc reveals clustering of linear sequence to form potential conformational epitopes for binding rheumatoid factors. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:110.
12. Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Lee J. Advanced glycation end-products (AGE)-damaged IgG and IgM autoantibodies to IgG-AGE in patients with early synovitis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:R82–90.
13. Nelson PN, Lever AM, Smith S. Molecular investigations implicate human endogenous retroviruses as mediators of anti-retroviral antibodies in autoimmune rheumatic diseases. *Immunol Invest*. 1999;28:277–89.
14. Nelson PN, Carnegie PR, Martin J. Demystified. Human endogenous retroviruses. *Mol Pathol*. 2003;56:1–8.

## SUMMARY

The rheumatoid factor is a serologic marker of autoimmunity associated with several diseases, and with a great demand at the clinical laboratory of the hospital "Faustino Pérez" of Matanzas. For that reason we carried out a transversal study to analyze the seric behavior of the rheumatoid factor, reactive C protein, complements C3 and C4, IgG, IgM, and IgA in a supposed healthy and unhealthy sample of this province. For that reason the immunoturbidimetric quantitative determination of these variables was made in 112 individuals, 70 controls supposedly healthy and 42 patients, using diagnosers Futura System. The Test-T to compare the averages among groups, showed significant higher levels ( $p < 0,05$ ) of rheumatoid factor, C reactive protein, IgG, and IgA: 98,64 v/s 17,81 U/ml, 26,4 v/s 5,31 mg/L, 14,35 v/s 12,65 g/L, 4,12 v/s 2,59 g/L, in patients in relation with the controls, respectively; and lower levels of 1,40 v/s 1,68 g/L, and C4, 0,29 v/s 0,36 G/L, in the first ones ( $p < 0,05$ ). Besides that, there were detected significantly higher levels of the complement C3 in patients at the clinical exacerbation level in relation with those in remission, 1,48 v/s 1,02 g/L ( $p = 0,018$ ), and in patients with Rheumatoid Arthritis versus those with other diagnosis, 1,65 v/s 1,21 g/L ( $p = 0,004$ ); and also of IgG in patients in remission in relation with the active ones, 16,77 v/s 13,78 g/L ( $p = 0,050$ ). There were not found significant differences for the rest of the variables among the patients. These results might be due to the participation of the activated inflammatory answer in the studied patients, to the regulation of the levels of the rheumatoid factor in different diseases, and to the activation of the C3 complement, mainly in patients with Rheumatoid Arthritis.

## MeSH:

**RHEUMATOID FACTOR**/diagnostic use  
**ARTHRITIS, RHEUMATOID**/diagnosis  
**ARTHRITIS, RHEUMATOID**/epidemiology  
**ARTHRITIS, RHEUMATOID**/etiology  
**PROTEIN C**/diagnostic use  
**IMMUNOGLOBULIN G**/diagnostic use  
**HUMAN**  
**ADULT**

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Mendoza Cousstte V, Castro Castro ZE, Taylor Jiménez B. Factor reumatoideo y marcadores de respuesta inflamatoria. Comportamiento en una muestra de individuos en el laboratorio clínico. Hospital "Faustino Pérez" Matanzas. Resultados preliminares. *Rev méd electrón[Seriada en línea]* 2008; 30(5). Disponible en

URL: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20médica/ano%202008/vol5%202008/tema6.htm>[consulta: fecha de acceso]