

Factor reumatoideo. Asociación con marcadores de respuesta inflamatoria.

Rheumatoid factor. Its association with inflammatory answer markers.

AUTORES

Dr. Ulises Mendoza Coussett. (1)

Dra. Zurama Eloísa Castro Castro.(2)

Dr. Bárbaro Taylor Jiménez. (3)

1)Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Asistente. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas.

2)Especialista en Inmunología Básica y Clínica. Profesora Instructora.

3)Especialista de II Grado en Reumatología. Profesor Instructor. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas.

RESUMEN

El factor reumatoideo es un conocido biomarcador de autoinmunidad relacionado con varias enfermedades inflamatorias crónicas, principalmente la Artritis Reumatoidea. El esclarecimiento del papel patogénico y valor pronóstico-evolutivo del mismo puede ser auxiliado por el conocimiento de su relación con otros marcadores de respuesta inflamatoria. Para analizar la asociación del factor reumatoideo con los marcadores séricos proteína C reactiva, C3 y C4 complemento, IgG, IgM, e IgA se realizó un estudio transversal con la determinación inmunturbidimétrica cuantitativa de dichas variables en una muestra constituida por 83 individuos controles sanos y 44 pacientes portadores de enfermedades relacionadas con el aumento sérico del factor reumatoideo. Para el análisis de los resultados se empleó el programa estadístico SSPS, versión 16,0. El análisis de correlación lineal no arrojó asociación significativa ($p > 0,05$) del factor reumatoideo con las restantes variables en los controles sanos, mientras que se encontró inversamente asociado con C4 complemento en pacientes sin artritis reumatoidea ($r = -0,475$; $p = 0,014$) y en aquellos con factor reumatoideo elevado (> 20 UI/ml) (Rho de Spearman $= -0,472$; $p = 0,048$); así como directamente asociado a la proteína C reactiva en pacientes con artritis reumatoidea, en exacerbación clínica, (Rho de Spearman $= 0,598$; $p = 0,014$) y C3 complemento en pacientes con factor reumatoideo normal (< 20 U/ml) ($r = 0,406$; $p = 0,040$). Estos resultados demuestran asociación del factor reumatoideo con la respuesta inflamatoria aguda en condiciones patológicas, posible vínculo de este marcador con el consumo de complemento sérico, activado por vía clásica, en pacientes con niveles elevados del mismo, y sugieren posible comportamiento como reactante de fase aguda para este marcador.

DeCS:

ARTRITIS REUMATOIDEA/diagnóstico
ARTRITIS REUMATOIDEA/sangre
ARTRITIS REUMATOIDEA/inmunología
FACTOR REUMATOIDE/uso diagnóstico
FACTOR REUMATOIDE/sangre
PROTEÍNA C-REACTIVA/análisis
PROTEÍNA C-REACTIVA/inmunología
PACIENTES
DONADORES DE SANGRE
HUMANOS
ADOLESCENTE
ADULTO
MEDIANA EDAD
ANCIANO
ESTUDIOS TRANSVERSALES

INTRODUCCIÓN

El factor reumatoideo (FR) es un autoanticuerpo relacionado con varias enfermedades, principalmente la Artritis Reumatoidea (AR). Se conoce que el mismo puede ser de diferentes isotipos, o clases, lo cual puede variar según el estado de salud o enfermedad del individuo.

En relación con esto último se ha planteado la existencia de FR de clase IgM en estado de salud, mientras que puede ocurrir un cambio de clase hacia FR IgG, o IgA con mayor afinidad para su IgG antigénica en condiciones patológicas. (1,2)

A la luz de los conocimientos actuales, además de su valor en el diagnóstico de la AR, se tienen evidencias a favor de su asociación con marcadores de severidad en dicha enfermedad como la progresión de la erosión articular, encontrada en diferentes investigaciones. (3,4) La disminución en los niveles de FR lograda en pacientes reumatoideos tratados con fármacos anti-linfocitos B FR+ como el rituximab, y con drogas anti-TNFa como el infliximab (1,5)

ayuda a sostener la hipótesis de la intervención patogénica y vínculo con la respuesta inflamatoria aguda del FR en las enfermedades asociadas a su elevación. A lo anterior contribuye además, el hallazgo de una mayor prevalencia de FR elevado entre pacientes en período de exacerbación clínica en relación a aquellos en remisión; así como una tendencia a valores promedios más elevados de este parámetro en los primeros. (6)

A pesar del conjunto de evidencias actuales, la participación de los autoanticuerpos en la respuesta inflamatoria que acompaña a varias enfermedades no está completamente esclarecido, ni el (los) mecanismo(s) exacto por el que intervienen en esta, cuya interpretación se complica además con la presencia, o cuantificación, de autoanticuerpos en un por ciento de la población supuestamente sana, como es el caso del FR.

La evaluación de pacientes portadores de enfermedades inflamatorias crónicas con síntomas reumatoideos en nuestro medio impone al laboratorio clínico una elevada demanda para la determinación de FR. El esclarecimiento de su intervención en enfermedades asociadas a su elevación puede ser auxiliado por el conocimiento de su relación con otros marcadores de respuesta inflamatoria, teniendo en cuenta el diagnóstico, fase de la enfermedad, y niveles de FR presentes.

Por esta razón, y para contribuir a un uso más eficiente del FR en la evaluación pronóstica-evolutiva de estas enfermedades nos motivamos a realizar este estudio para analizar la asociación del factor reumatoideo con proteína C reactiva, componentes C3 y C4 del complemento sérico, IgG, IgM, e IgA en una muestra de individuos sanos y enfermos según estadio clínico, diagnóstico de AR o no, y valor de factor reumatoideo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal obedeciendo a la siguiente metodología:

Selección de pacientes:

Fueron seleccionados pacientes, con edad mayor o igual a 18 años, portadores de enfermedades asociadas con positividad del FR, según la literatura (grupo de estudio), previa

coordinación con personal médico asistencial; así como individuos donantes de sangre supuestamente sanos (grupo control) en un período de tiempo de 23 meses, desde enero de 2007 hasta diciembre de 2008, procedentes de los siguientes servicios:

- Hospital Universitario Faustino Pérez (pacientes):

Consulta externa y pacientes ingresados de los servicios de: Reumatología, Inmunología y Dermatología.

- 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 acorde a la enfermedad presentada.

c) Donantes de sangre (controles sanos)

Criterios de exclusión:

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

- a) Negativa a participar en el estudio (no consentimiento informado).
- b) Muestra biológica, suero, hemolizada.
- c) Evento clínico agudo no asociado a la enfermedad por la cual podría 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.

Consideraciones éticas

La investigación fue aprobada por el comité bioético de la institución, y se les explicó a todos los posibles individuos a incluir en el estudio las características de la investigación y su autonomía para participar o abandonar la misma.

Obtención, preparación y almacenamiento de muestras

En todos los casos se realizó la extracción de sangre venosa en ayuna y horario matutino de 7.00-9.00 AM. 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. Estos últimos fueron decantados en tubos Ependorff, debidamente identificados según numeración de entrada y grupo de pertenencia, pacientes (P), o controles (C), y almacenados a temperatura de refrigeración, 2-8 °C, si se procesaban en período menor de 24 horas, o a -20 °C en caso de no ser procesado antes de este tiempo, según recomendaciones metodológicas, respectivamente.

Determinación de variables bioquímicas en estudio

Se efectuó la determinación de los siguientes parámetros en todos los sueros analizados:

factor reumatoideo, proteína C reactiva (PCR), componentes C3 y C4 del complemento sérico, e inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA.

Dichos parámetros fueron determinados por método inmunturbidimétrico cuantitativo (reactivos diagnosticadores de Firma Futra System S.R.l-Italy) 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; así como Precinorm y Precipath Protein (Roche System) (7) para el resto de los parámetros analizados (documentación de Roche Diagnostics), respectivamente.

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

Análisis estadístico

Se procedió a la creación de una base de datos a partir de los resultados individuales. Las características generales de la muestra estudiada fueron presentadas a través de la media y desviación estandar como medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis de correlación entre el factor reumatoideo y las restantes variables se hizo uso de los coeficientes de correlación de pearson, r, y Rho de Spearman, Rho, en los grupos con tamaño muestral (n) mayor y menor de 30, respectivamente. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como nivel de significación estadística. Fue empleado el programa estadístico SSPS, versión 16,0 para el análisis de los resultados. Los resultados se recogieron en tablas y gráficos elaborados al efecto.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra heterogénea donde predominó el grupo de pacientes sin diagnóstico AR (tabla No. 1), y en fase de exacerbación clínica; aunque predominó la AR en la distribución por enfermedades individual. (Gráfico No. 1)

Tabla No.1. Características generales de la muestra estudiada

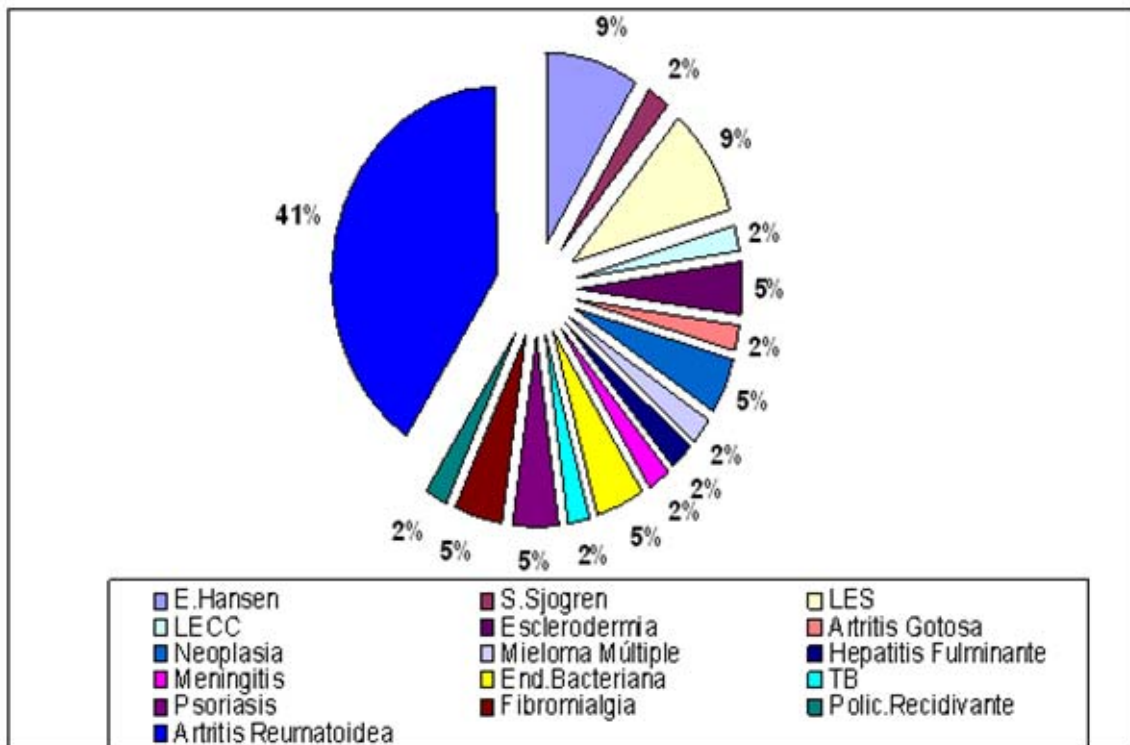
Grupos (n) [EP (rango)]	Subgrupos (n)	Sexo		Enfermedad (tipo)	% del Total (pacientes o controles)
		F	M		
1-Pacientes (44) [43(16-86)]	1.1 (18)	13	5	Artritis Reumatoidea (AR)	41
	1.2 (13)	9	4	Autoinmune no AR	29
	1.3 (8)	2	6	Infecciosas	18
	1.4 (5)	4	1	Otras	12
2-Controles (83) [39(21-60)]	-	19	64	-	100

Leyenda

n: Número de casos

EP: Edad promedio

Gráfico #1. Porcentaje de pacientes según enfermedad



Existe actividad del sistema inmune tanto en condiciones de salud como en condiciones patológicas. En el grupo control sano no se evidenció asociación significativa entre el FR y las restantes variables analizadas; aunque resulta notorio señalar una tendencia a correlación negativa, o inversa, con el C3 complemento y la IgG sérica. (Tabla No. 2)

Tabla No.2 FR (UI/ml) Correlación lineal. Controles Sanos (n= 83)

Coeficiente de Correlación	Variables Correlacionadas					
	PCR (mg/L)	C3c (gr/L)	C4c (gr/L)	IgG (gr/L)	IgM (gr/L)	IgA (gr/L)
r de pearson	0,114	- 0,049	0,118	- 0,027	0,206	0,078
P asociada	0,307	0,662	0,289	0,806	0,062	0,486

Es conocido que el FR es un autoanticuerpo elaborado frente a la IgG como antígeno, y se ha publicado que esta última es mejor estímulo para la producción de FR cuando se encuentra formando parte de inmunocomplejos, o cuando ha sido modificada por especies reactivas del oxígeno, EROs, productos finales de glicosilación avanzada (AGE-IgG); así como por la carencia de residuos de galactosa en su porción glucídica, (-)gal-IgG. (1) La disminución de los niveles de IgG libre nativa en curso de la respuesta inmune específica aún en condiciones de aparente salud, principalmente durante la formación de complejos inmunes, sumado al aclaramiento de inmunocomplejos circulantes en los cuales participe la IgG, rol propuesto para el FR como parte de la autoinmunidad fisiológica o positiva, (2,8) podría explicar este resultado.

El sistema del complemento sérico asume varias funciones en la respuesta inmune innata y específica. Una de estas, relacionada con la prevención del daño tisular por depósito de inmunocomplejos en las paredes vasculares, es su participación en la solubilización y aclaramiento de inmunocomplejos donde participa el fragmento C3b, derivado de la proteólisis del C3 nativo. (9) Esto último, podría explicar una tendencia a la disminución del C3 complemento en la medida que aumenta el FR sobre todo si se tiene en cuenta que en

individuos sanos predomina el FR de clase IgM, isotipo de inmunoglobulina activador del consumo de complemento por vía clásica. Esta función del complemento sérico contribuiría a mantener un título no lesivo de anticuerpos e inmunocomplejos circulantes en condiciones de salud. En este sentido, el resultado obtenido pudiera ser evidencia de un funcionamiento adecuado del sistema de complemento en individuos aparentemente sanos. Esta hipótesis queda sustentada por el hallazgo de niveles significativamente menores de FR en nuestro grupo control sano frente a los pacientes analizados, 15,69 v/s 94,38 mUI/L, ($p=0,000$), resultado no tabulado. Por otra parte, la activación del sistema del complemento, por vía alternativa, en individuos sanos, con consecuente consumo de C3, puede estimular la producción de anticuerpos como el FR. La significación estadística de la correlación puede variar en función del tamaño muestral. Lo anterior sugiere continuar el análisis de la correlación entre estas variables a partir de una n de casos mayor para un mejor conocimiento de su comportamiento en la población sana, y mejor interpretación de su significado en condiciones patológicas.

El papel patogénico de los autoanticuerpos, como el FR, en enfermedades inflamatorias crónicas ha sido asociado a su capacidad de activar el sistema del complemento sérico, y otros eventos de la respuesta inflamatoria, principalmente durante los períodos de exacerbación o actividad. A diferencia de lo encontrado en los controles sanos, en los pacientes en general existió una tendencia a la asociación negativa con ambos componentes del complemento sérico medidos; así como con la PCR; aunque no significativa. Tabla No. 3.

Tabla No. 3 FR (UI/ml) Correlación lineal. Pacientes en general (n=44)

Coeficiente de correlación	Variables correlacionadas					
	PCR	C3c	C4c	IgG	IgM	IgA
	(mg/L)	(gr/L)	(gr/L)	(gr/L)	(gr/L)	(gr/L)
r de pearson	-0.015	-0.004	-0.249	0.116	0.029	0.001
p asociada	0.922	0.980	0.103	0.454	0.850	0.997

La respuesta inmune-inflamatoria que sustenta patogénicamente las enfermedades presentadas por estos pacientes con existencia de niveles más elevados de FR en relación a los controles sanos (ver antes), junto a la activación y consumo secundario del complemento, por vía clásica, justificaría la tendencia a disminuir de C4 y C3 frente a niveles elevados de FR. Además, es conocido que la activación de células inflamatorias, mediante receptores celulares para el fragmento Fc de anticuerpos constituyentes de inmunocomplejos, en curso de la respuesta inmune estimula en estas la liberación de citoquinas capaces de promover la producción de reactantes de fase aguda como PCR, C3 y C4 Complemento en la medida que se forman inmunocomplejos. La heterogeneidad de la muestra de pacientes, en general, presencia de pacientes con diferentes entidades y estadíos clínicos, sumado a la variación de las variables correlacionadas con el FR dependiente de otros factores, no relacionados directamente a efectos del factor reumatoide y el tamaño muestral, podría explicar la no significación estadística encontrada.

Nuevamente, al examinar la correlación excluyendo los pacientes en fase de remisión clínica, $n= 8$; 18% de casos, se obtuvieron resultados similares. Aunque la magnitud de la asociación con PCR, C3c, y C4c aumentó en este análisis; se mantuvo no significativa (-0,030; $p=0,861$, -0,057; $p=0,740$, -0,307; $p=0,069$, respectivamente).

El tamaño muestral no representativo del subgrupo de pacientes en remisión pudo influir en la no variación del resultado anteriormente expuesto para el grupo en general, y no justificó el análisis de correlación en este subgrupo por el momento.

La Artritis Reumatoide es una entidad heterogénea desde el punto de vista patogénico, clínico y humoral. En nuestro estudio presentamos un 61% de casos con AR seropositiva (FR>20 UI/ml, según método de determinación empleado). Ha sido considerado la existencia de diferencias en los mecanismos patogénicos de las dos formas de la enfermedad: seropositiva y seronegativa. Esto ha sido avalado por diferencias reportadas en la respuesta clínica obtenida con el empleo del rituximab, fármaco anti-linfocito B FR+, entre pacientes seropositivos y seronegativos obteniéndose mejoría en los primeros pero no en los segundos.

1) Tomando en consideración lo anterior, un posible vínculo del FR con la activación del complemento contribuiría, al menos significativamente, a la patogenia de los casos seropositivos, pero en menor magnitud en aquellos con la forma seronegativa. Esto pudiera explicar la no existencia de una asociación significativa entre el FR y el complemento sérico al analizar una muestra constituida por pacientes con diferentes formas de artritis reumatoide, o

alternativamente pudiera deberse al pequeño tamaño muestral presente, en el momento del análisis, en este subgrupo de pacientes, n=18. Tabla No. 4.

Tabla No. 4 FR (UI/ml) Correlación lineal. Pacientes con diagnóstico de AR (n=18)

Pacientes AR		Variables Correlacionadas					
		PCR	C3c	C4c	IgG	IgM	IgA
		(mg/L)	(gr/L)	(gr/L)	(gr/L)	(gr/L)	(gr/L)
Total n=18	C.C	0,423	0,086	0,066	0,290	0,095	-0,160
	p	0,080	0,734	0,796	0,243	0,709	0,525
En exacerbación n=16	C.C	0,598	-0,046	-0,022	0,350	0,089	-0,149
	p	0,014*	0,866	0,935	0,184	0,742	0,581

Leyenda

AR: Artritis Reumatoidea

CC: coeficiente de correlación (Rho de Spearman)

P: probabilidad asociada

A pesar de ello, se mostró nuevamente una tendencia al posible vínculo entre el FR y el consumo de complemento sérico activado por vía clásica, supuestamente dependiente del aumento de inmunocomplejos donde está presente este autoanticuerpo, si se considera que la mayoría de los pacientes en este subgrupo presentaron FR elevado (>20UI/mL, n=11, 61 %) y se encontraban en fase de exacerbación clínica (n=16, 89%). Se evidenció además vínculo del FR con la respuesta de fase aguda en pacientes con AR dada la asociación significativa con la PCR, marcador por excelencia de la respuesta de fase aguda, en pacientes con este diagnóstico en fase de exacerbación clínica, con incremento de actividad inflamatoria. Tabla No. 4.

La elevación, y por ende la posible actividad patogénica del FR, no solo se observa en la AR, sino en otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas. El análisis de su asociación con las restantes variables consideradas en este grupo de enfermedades puede ayudar a esclarecer la especificidad patogénica del mismo en la Artritis Reumatoidea, enfermedad con la que más se ha asociado. Se encontró una asociación significativa e inversa, del FR con el C4 complemento; así como una débil asociación negativa, no significativa, con la proteína C reactiva y el C3 complemento en este subgrupo de pacientes. Tabla No. 5.

Tabla No. 5 FR (UI/ml). Correlación Lineal. Pacientes sin diagnóstico de AR (n=26)

Coeficiente De Correlación	Variables correlacionadas					
	PCR	C3c	C4c	IgG	IgM	IgA
	(mg/L)	(gr/L)	(gr/L)	(gr/L)	(gr/L)	(gr/L)
r de pearson	-0,070	-0,172	-0,475	0,069	0,035	0,055
P asociada	0,732	0,402	0,014*	0,736	0,866	0,791

Los eventos anteriormente señalados, durante el análisis de los resultados para los pacientes en general, que vinculan la presencia de inmunocomplejos con la activación del complemento por vía clásica, la activación de células inflamatorias y producción de la proteínas de fase aguda, eventos bioquímicos comunes en este grupo de entidades, podría explicar estos resultados. Es de señalar la similitud de los resultados del análisis de asociación entre este subgrupo y los pacientes en general, si se toma en cuenta que los pacientes sin diagnóstico de AR constituyeron el mayor por ciento en la muestra de pacientes analizada, 59 %. Finalmente se analizó la asociación del FR con las restantes variables segregando a los pacientes según presentaran niveles normales, < o = 20 UI/mL o elevados >20 UI/mL de FR, atendiendo al supuesto rol patogénico de este autoanticuerpo y a su valor pronóstico. Se evidenció asociación significativa, positiva, con el C3 complemento en pacientes con FR normal, y negativa con el C4 complemento en aquellos con niveles elevados de este. Tabla No. 6.

Tabla No. 6. FR (UI/ml). Correlación Lineal. Pacientes según rango de factor reumatoideo

Pacientes según FR	Variables Correlacionadas						
		PCR (mg/L)	C3c (gr/L)	C4c (gr/L)	IgG (gr/L)	IgM (gr/L)	IgA (gr/L)
FR=20 (UI/ml) n=26	C.C	0,075	0,406	-0,088	0,124	-0,125	-0,156
	p	0,715	0,040*	0,670	0,546	0,543	0,446
FR>20 (UI/ml) n=18	C.C	0,191	-0,236	-0,472	0,412	0,288	0,350
	p	0,447	0,345	0,048*	0,090	0,246	0,155

Este resultado sugiere que la potencia del vínculo entre el FR y el consumo de complemento, por vía clásica, depende de los niveles alcanzados del anticuerpo y no del diagnóstico presentado, AR o no, si se tiene en cuenta que este último subgrupo presentó individuos con AR y sin esta. A favor de esto, en nuestro estudio, aunque no se obtuvo asociación significativa con los componentes del complemento sérico analizados en los pacientes con AR en general, lo cual pudiera sugerir la no asociación del FR con el complemento en esta entidad, el grupo con FR elevado estuvo constituido mayoritariamente por pacientes con AR, n=11, 61 % y presentó además individuos con otros diagnósticos. A títulos menores, o normales de FR su efecto en el consumo de C4 complemento no resultaría significativo; aunque puede acompañarse de aumento en los niveles del componente C3 procedente de la activación de células inflamatorias capaces de producir este último a medida que se produce el FR, correlación positiva con C3 (7). (Tabla No. 6) Resulta oportuno señalar a favor de estas diferencias en cuanto a la magnitud de las asociaciones comentadas en estos dos últimos grupos de pacientes que se obtuvo diferencia significativa en cuanto al FR entre estos dos últimos grupos, valor medio: 6,33 v/s 221,57 UI/mL (p= 0,000), resultado no tabulado. El estímulo a la producción de este componente del complemento, frente a la tendencia a su consumo durante la activación del complemento, pudo no haber permitido la expresión de una tendencia a disminución significativa en presencia de niveles elevados de FR. (Tabla No. 6) Ha sido planteado que el FR en condiciones fisiológicas es principalmente de tipo IgM y durante el curso de la enfermedad puede ocurrir cambio hacia isotipos IgG, e IgA con mayor afinidad por la IgG antigénica, y consecuentemente mayor potencial lesivo. (1) Para encontrar evidencia de esto incorporamos en el estudio el análisis de la asociación del FR con las inmunoglobulinas séricas IgG, IgM e IgA. La correlación lineal paramétrica no manifestó efecto significativo en este punto en ninguno de los grupos analizados. La determinación de las diferentes clases inmunoglobulinas séricas totales cuyo comportamiento en los pacientes no sólo se relaciona con el factor reumatoideo, sino con las respuestas inmunes dependientes de otros anticuerpos, sumado a la imposibilidad de haber dispuesto de herramientas de laboratorio, métodos de determinación, específicas para los distintos isotipos de FR puede sustentar este resultado. A pesar de ello, el FR asoció significativamente con la IgM e IgA en el grupo control según análisis no paramétrico (coeficiente Rho de Spearman=0,381, p=0,000; Rho de Spearman= 0,246, p=0,025) respectivamente, resultado no tabulado. A pesar de las limitaciones técnicas anteriormente señaladas en relación a los isotipos de FR y de tamaño muestral en los subgrupos de pacientes, se encontró una débil correlación negativa del FR con la IgA sérica en los pacientes con AR. Se ha publicado el pronóstico más desfavorable que presentan pacientes reumatoideos con mayores títulos de FR-IgA lo cual ha sido asociado a una mayor progresión del daño erosivo articular en estos pacientes. (10,11) Un predominio de inmunocomplejos que consuma este isotipo de FR preferentemente, en la sinovial articular con daño más agresivo, sería una interesante hipótesis a estudiar para explicar una supuesta disminución de IgA sérica a expensas de un escape de las mismas hacia este tejido extravascular diana de la respuesta inflamatoria en esta enfermedad.

CONCLUSIONES

Se manifestó asociación del factor reumatoideo con la respuesta inflamatoria aguda en condiciones patológicas. Los resultados sugieren la asociación inversa entre el factor reumatoideo y el C4 complemento como característica humoral de pacientes con mayor severidad esperada, factor reumatoideo elevado, con independencia del diagnóstico de artritis reumatoidea o no.

Se obtuvo evidencia a favor del posible consumo del complemento, activado por vía clásica, en enfermedades relacionadas con elevación del factor reumatoideo. Los resultados sugieren al factor reumatoideo como posible reactante de fase aguda.

RECOMENDACIONES

- Aumentar el tamaño muestral.
- Considerar la coexistencia de factor reumatoideo elevado y C4 complemento disminuido como signo de severidad en los pacientes portadores de enfermedades que elevan el factor reumatoideo.
- Realizar la determinación de factor reumatoideo junto a la velocidad de sedimentación sanguínea, Proteína C reactiva, C3 y C4 como complementos durante la evaluación pronóstica de pacientes con enfermedades que pueden elevar el factor reumatoideo.
- Profundizar en el análisis de la asociación del factor reumatoideo con marcadores de mayor especificidad diagnóstica y pronóstica en enfermedades relacionadas con su elevación.
- Profundizar en el estudio de la asociación de los diferentes isotipos de factor reumatoideo con otras variables de respuesta inflamatoria.
- Profundizar en el estudio del posible valor como reactante de fase aguda para el factor reumatoideo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Westwood OMR, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid Factors: whats new? *Rheumatology(Oxford)* 2006 Apr; 45(4): 379-85.
2. Nowak UM, Newkirk MM. Rheumatoid factors: good or bad for you? *Allergy Immunology* 2005 oct; 138(2): 180-8.
3. Mewar D, Coote A, Moore D, Marinou I, Keyworth J, Dickson M, et al. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:R128doi:10.1186-2017.
4. Smolen J, Aletaha D, Grisar J, Redlich K, Steiner G, Wagner O. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10:208doi:10,1186/ar2418.
5. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, A Valle S, Epis OM, Klersy C. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response To tumour necrosis factor a inhibitors in rheumatoid arthritis. *An Rheumatic Diseases* 2007; 66(3): 302-7.
6. Mendoza Coustte 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[citado 12 de jul 2009] ; 30(5). Disponible en URL: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20médica/año%202008/vol5%202008/tema6.htm>
7. Occupational Safety and Health Standard: bloodborne pathogens.(29 CFR Part 1910.1030). *Fed. Register* 2001 July 1; 17: 260-73.
8. Kokuina E. Laboratorio Clínico. En: *Autoinmunidad y Enfermedades Autoinmunes*. La Habana: Ciencias Médicas; 2004 .p.470-1.
9. Colectivo de Autores. *Inmunología Celular y Molecular*. En: *Sistema del Complemento*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006 .p.370.
10. Svard A, Kastbom A, Reckner Olsson A, Skogh T. Presence and Utility of IgA-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early Rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA project. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10:R75doi:10,1186/ar2449.

11. Van M, Laar J. Do high levels of IgA rheumatoid factor indicate a poor response to treatment with TNF inhibitors in patients with RA? *Nature Clin Practice Rheumatology* 2007; 3: 544

SUMMARY

The rheumatoid factor is a well-known autoimmunity biomarker, related to several chronic inflammatory diseases, mainly to Rheumatoid Arthritis. The explanation of its pathogenic role and its predictive-developing value can be helped by knowing its relation with other markers of inflammatory answer. To analyze the association of the rheumatoid factor with seric markers C reactive, C3 and C4 complement proteins, IgG, IgM, and IgA, we carried out a transversal study with quantitative immunoturbidimetric determination of those variables in a sample formed by 83 healthy control individuals and 44 patients carrying diseases related with seric increase of the rheumatoid factor. To analyze the results we used the statistics program SSPS, version 16,0. The analysis of lineal correlation did not show significant association ($p > 0,05$) of the rheumatoid factor to the rest of the variables in healthy controls, while it was inversely associated to complete C4 in patients without rheumatoid arthritis ($r = -0,475$; $p = 0,014$) and in those with increased rheumatoid factor (> 20 UI/ml) (de Spearman's $Rho = -0,472$; $p = 0,048$) ; it also was directly associated to reactive C protein in patients with rheumatoid arthritis clinically exacerbated (Spearman's $Rho = 0,598$; $p = 0,014$), and to C3 complement in patients with normal rheumatoid factor (< 20 U/ml) ($r = 0,406$; $p = 0,040$) .

These results show the association of the rheumatoid factor with an acute inflammatory answer in pathologic conditions, the possible link of this marker with seric complement consumption, via classical activated, in patients with increased levels of it, and a possible role of this marker as acute phase reactant.

MeSH:

ARTHRITIS, RHEUMATOID/diagnosis
ARTHRITIS, RHEUMATOID/blood
ARTHRITIS, RHEUMATOID/immunology
RHEUMATOID FACTOR/diagnostic use
RHEUMATOID FACTOR/blood
C-REACTIVE PROTEIN/analysis
C-REACTIVE PROTEIN/immunology
PATIENTS
BLOOD DONORS
HUMANS
ADOLESCENT
ADULT
MIDDLE AGED
AGED
CROSS-SECTIONAL STUDIES

CÓMO

CITAR

ESTE

ARTÍCULO

Mendoza Cousse U, Castro Castro Z, Taylor Jiménez B. Factor reumatoideo. Asociación con marcadores de respuesta inflamatoria. *Rev méd electrón*[Seriada en línea] 2010;32(1). Disponible en URL:

<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202010/vol6%202010/tema03.htm>

[consulta: fecha de acceso]