

## **Influencia de inmunocomplejos circulantes unidos a complemento en modelos predictivos de evolución clínica en artritis reumatoide**

Influence of circulating complement linked to immune complexes in predictive models of clinical evolution in rheumatoid arthritis

Maité Martiatu Hendrich<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0117-4665>

Goitybell Martínez Téllez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1276-4238>

Vicky Sánchez Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5332-6413>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [goity@infomed.sld.cu](mailto:goity@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** El sistema del complemento es un componente principal del sistema inmunológico y desempeña un papel central en muchos procesos inmunitarios protectores. Sin embargo, la activación inadecuada del complemento subyace en la patogenia de las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide.

**Objetivo:** Identificar la influencia de los inmunocomplejos circulantes unidos a C1q y C3d en modelos predictivos de evolución clínica, asociados a los autoanticuerpos, el sexo y el hábito de fumar en la artritis reumatoide.

**Métodos:** Se realizó un estudio longitudinal prospectivo de 6 meses con 60 pacientes cubanos con artritis reumatoide temprana tratados con metotrexato. Se determinaron la velocidad de sedimentación globular y el indicador de actividad clínica de la enfermedad. Los inmunocomplejos circulantes con las proteínas C1q y C3d del complemento y los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas y el factor reumatoide se determinaron mediante ensayos inmunoenzimáticos.

**Resultados:** La disminución de la actividad clínica observada durante el tratamiento se correspondió con la disminución en las concentraciones de inmunocomplejos circulantes con las proteínas C1q y C3d ( $p < 0,0001$ ). Mediante análisis multivariado se demostró la influencia de los inmunocomplejos circulantes formados por las proteínas C1q y C3d determinados al inicio del tratamiento en la actividad clínica de los pacientes a los 6 meses de tratamiento en varios modelos de predicción ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusión:** Los inmunocomplejos circulantes formados por las proteínas C1q y C3d predicen la evolución clínica de los pacientes con artritis reumatoide, asociados a los autoanticuerpos, el sexo y el hábito de fumar.

**Palabras clave:** artritis reumatoide; inmunocomplejos circulantes; proteínas del complemento; actividad clínica; sexo; fumar.

## ABSTRACT

**Introduction:** The complement system is a main component of the immune system and plays a central role in many protective immune processes. However, inappropriate complement activation underlies on the pathogenesis of autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis.

**Objective:** To identify the influence of circulating immune complexes, linked to C1q and C3d, in predictive models of clinical evolution, associated with autoantibodies, sex and smoking in rheumatoid arthritis.

**Methods:** A 6-month prospective longitudinal study was conducted with 60 Cuban patients with rheumatoid arthritis first treated with methotrexate. The erythrocyte sedimentation rate and the indicator of clinical disease activity were determined. Circulating immune complexes with complement proteins C1q and C3d, anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor were determined by enzyme-linked immunosorbent assays.

**Results:** The decrease in clinical activity observed during treatment corresponds to the decrease in concentrations of circulating immune complex with C1q and C3d proteins ( $p < 0.0001$ ). Multivariate analysis is demonstrate the influence of circulating immune

complexes formed by C1q and C3d proteins determined at the start of treatment on the clinical activity of patients at 6 months of treatment in various prediction models ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Circulating immune complexes formed by proteins C1q and C3d predict the clinical course of patients with rheumatoid arthritis, associated with autoantibodies, sex and smoking.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; circulating immune complexes; complement proteins; clinical activity; sex; smoking.

Recibido: 10/11/2021

Aceptado: 31/01/2022

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que causa la destrucción de la membrana sinovial y deteriora las articulaciones de forma progresiva, lo que conlleva a una incapacidad funcional significativa.<sup>(1,2)</sup> Se caracteriza por una inflamación articular crónica y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible afectación sistémica extra-articular.<sup>(1,2)</sup>

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión clínica mediante la supresión del proceso inflamatorio.<sup>(3)</sup> Las pautas actuales recomiendan el uso temprano de metotrexato como tratamiento de primera línea para la AR.<sup>(4,5)</sup> Las recomendaciones de tratamiento sugieren un manejo diferencial de los pacientes sobre la base de factores pronósticos.<sup>(4,5)</sup>

Los anticuerpos contra proteínas citrulinadas y el factor reumatoide (FR), además de estar incluidos en los criterios de clasificación para la AR en el nuevo Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR), han demostrado su utilidad para evaluar el pronóstico de la enfermedad.<sup>(3,4,5)</sup>

El sistema del complemento es un componente principal del sistema inmunológico y desempeña un papel central en muchos procesos inmunitarios protectores.<sup>(6)</sup> Entre estos se

encuentran el procesamiento y aclaramiento de los inmunocomplejos circulantes, el reconocimiento de antígenos extraños, la modulación de la inmunidad humoral y celular, la eliminación de células muertas y apoptóticas.<sup>(6)</sup> Además participa en los procesos de resolución de lesiones y regeneración de tejidos.<sup>(6)</sup> Sin embargo, la activación inadecuada del complemento subyace en la patogenia de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la AR.<sup>(6)</sup>

El sistema del complemento se activa mediante tres vías principales diferentes: la vía clásica, la vía de las lectinas, la vía alternativa y una vía menor, la derivación C2 / C4.<sup>(6,7)</sup>

Todas las vías de activación del complemento desempeñan un papel crucial en el daño tisular que se produce en la artritis reumatoide.<sup>(6)</sup> No obstante el papel más importante en la iniciación y amplificación del daño se le atribuye a la vía de las lectinas.<sup>(6)</sup>

Se ha evidenciado en modelos experimentales el papel que desempeñan las lectinas en el desarrollo de la artritis inducida por colágeno, probablemente por el reconocimiento de estos ligandos en las articulaciones y la activación de la enzima manosa ligada a lectina asociada a serine proteasa (MASP) y MASP-2 contribuye también de una manera independiente a C4. La disminución de la actividad de la vía alternativa en estos modelos experimentales respalda la hipótesis de que los anticuerpos patogénicos y otras moléculas relacionadas con la inflamación son reconocidas por la vía de las lectinas y activan el complemento. También se ha comprobado la implicación de la vía alternativa y la de derivación C2/C4 a través de la escisión directa de C3 mediante un mecanismo dependiente de la vía de las lectinas.<sup>(8)</sup>

Las tres vías de activación del complemento comparten una vía terminal común. La vía clásica del complemento incluye componentes como el C1q. La vía de las lectinas y la vía clásica comparten los componentes del complemento C2 y C4 en el ensamblaje de la convertasa C3 que contribuye a la generación del C3d. Mientras que la vía alternativa incluye los componentes del complemento C3.<sup>(9)</sup>

Comprender el papel del sistema del complemento como un mecanismo efector durante las etapas de inicio (preclínico) y perpetuación (artritis clínicamente aparente) de la AR, contribuye a los avances hacia la medicina personalizada en estos pacientes.

Se ha demostrado en pacientes cubanos con AR el valor predictivo de los autoanticuerpos contra peptidos citrulinados y el FR, relacionados con el sexo, el hábito de fumar.<sup>(10)</sup>

El objetivo de este trabajo fue identificar la influencia de los inmunocomplejos circulantes unidos a C1q y C3d en modelos predictivos de evolución clínica, asociados a los autoanticuerpos, el sexo y el hábito de fumar en la artritis reumatoide.

## Métodos

### Diseño del estudio y pacientes

En esta investigación se realizó un estudio analítico longitudinal de cohorte prospectivo.

El universo estuvo constituido por todos los individuos con AR que cumplieron los criterios del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo,<sup>(3)</sup> de ambos sexos, provenientes del Centro de Reumatología, La Habana, Cuba en el período de julio 2016 a abril 2017.

Se excluyeron aquellos individuos menores de 18 años, las gestantes, pacientes con otras enfermedades autoinmunes y los que no tuvieron voluntariedad para participar en la investigación. El muestreo empleado fue no probabilístico.

La muestra estuvo constituida por 60 pacientes con AR temprana sin tratamiento, evaluados al inicio del estudio. A los tres meses y seis meses de tratamiento con metotrexato.

Todos los pacientes con AR temprana incluidos en el estudio fueron recién diagnosticados y vírgenes de tratamiento.

Luego de la inclusión en el estudio fueron tratados con metotrexato a una dosis de 7,5 mg semanales por kilogramo de peso. La dosis se mantuvo o fue incrementada hasta alcanzar una dosis máxima de 25 mg semanales.

Se utilizó prednisona en todos los pacientes a dosis de 10 mg diarios, durante los tres primeros meses del tratamiento, según la evaluación del reumatólogo. Además, se le suministró a cada paciente ácido fólico a razón de 1mg diario.

## **Recolección de los datos y obtención de muestras biológicas**

Los datos se coleccionaron mediante entrevistas individuales realizadas por un especialista en reumatología.

Se aplicó una encuesta en la que se incluyeron datos generales y clínicos de los pacientes. (Anexo 1).

Se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre venosa periférica a partir de punción venosa, manteniendo las medidas de asepsia y antisepsia. Las muestras de sangre se mantuvieron a temperatura ambiente en reposo para facilitar la formación del coágulo y posteriormente se centrifugaron por 10 minutos a 2000 rpm a temperatura ambiente para la obtención del suero. Las muestras de suero fueron almacenadas a -20 °C hasta su utilización.

## **Definición operacional de las variables**

Se analizaron las variables cualitativas sexo y hábito de fumar, además de la variable cuantitativa edad.

La variable cuantitativa indicadora de actividad de la enfermedad fue el indicador clínico basado en el conteo de 28 articulaciones (DAS 28) que utiliza la velocidad de sedimentación globular.<sup>(11)</sup> Los títulos de autoanticuerpos, las concentraciones de inmunocomplejos circulantes unidos a C1q y C3d fueron variables cuantitativas. Además, se analizaron la positividad de los autoanticuerpos y de los inmunocomplejos circulantes como variables cualitativas.

## ***Determinación de los indicadores de actividad de la enfermedad***

Se determinó la VSG de los eritrocitos, en 2 mL de sangre anticoagulada con 0,5 mL de citrato de sodio (3,8 %) en 1 hora.

Se calculó el indicador clínico DAS 28 mediante la siguiente expresión:<sup>(11)</sup>

$$\text{DAS 28} = 0,56\sqrt{\text{articulaciones dolorosas}} + 0,28\sqrt{\text{articulaciones inflamadas}} + 0,70(\text{VSG}) + 0,014(\text{evaluación global del paciente})$$

La evaluación global del paciente se midió en una escala entre 0 y 10 por el médico reumatólogo.

Se tuvieron en cuenta diferentes niveles de actividad de la enfermedad para el DAS 28: DAS 28 normal (menor o igual a 2,6), DAS 28 bajo (mayor de 2,6 y menor o igual a 3,2), DAS 28 moderado (mayor de 3,2 y menor o igual a 5,1), DAS 28 elevado (mayor de 5,1).<sup>(11)</sup>

### **Determinación de autoanticuerpos**

Se utilizaron ensayos tipo ELISA cuantitativos para determinar el FR IgM y el FR IgA (Orgentec Diagnostika, Germany).

Los anticuerpos contra péptidos citrulinados de segunda generación (anti-CCP2) también se determinaron mediante ELISA (IBL International, Germany).

Para el ensayo anti-CCP2 el valor de corte recomendado fue 30 U/mL y para los ensayos FR IgM y FR IgA fue 20 U/mL.

### **Determinación de inmunocomplejos circulantes**

Las concentraciones de inmunocomplejos circulantes unidos a C1q y C3 fueron determinadas mediante ELISA (IBL International, Germany), con un valor de corte de 18 U/mL para ambos inmunoensayos.

### **Análisis de la información y procesamiento estadístico**

Se utilizó el programa Statistica 8.0.

Las variables cualitativa sexo y hábito de fumar se expresaron como frecuencia y porcentaje, así como los niveles de DAS 28, la presencia de autoanticuerpos FR, anti-CCP2 y la positividad de ICC.

Las variables cuantitativas DAS 28, títulos de anticuerpos FR y anti-CCP2 así como concentraciones de ICC tuvieron distribución diferente a la normal mediante la prueba de *Shapiro Wilk's* y se expresaron como mediana y rangos intercuartiles.

Se realizó la comparación entre grupos de los 60 pacientes con AR evaluados al inicio del estudio, a los tres meses y seis meses de tratamiento con metotrexato, mediante el análisis no paramétrico de *Wilcoxon* de forma pareada.

Se realizó el análisis multivariado teniendo en cuenta las concentraciones y la positividad de los inmunocomplejos circulantes unidos a C1q y C3d, de los autoanticuerpos FR y anti-CCP2, utilizando el Modelo General Lineal. Se incluyeron además del sexo y el hábito de fumar. El nivel de significación estadística fue 0,05.

### **Aspectos éticos**

Para el desarrollo de la investigación se cumplieron los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.<sup>(12)</sup>

Los pacientes brindaron su consentimiento para la participación en la investigación antes de las extracciones de sangre.

La investigación fue aprobada por el comité de ética del Centro Nacional de Genética Médica.

## **Resultados**

### **Características demográficas de los pacientes**

La población de estudio, estuvo caracterizada por predominio del sexo femenino (76,5 %).

Se observó una mediana de la edad de 50 años con un rango de 41 a 58.

El hábito de fumar solo se presentó en 21,6% de los pacientes.

### **Cambios en la actividad clínica de los pacientes y concentraciones de ICC durante el tratamiento**

Los pacientes estudiados presentaron una actividad moderada o elevada de la enfermedad al inicio del estudio. Todos los pacientes tuvieron valores del indicador clínico DAS28 mayores a 3,2 (Tabla I).



**Tabla 1**– Influencia del tiempo de tratamiento con metotrexato en la actividad clínica de los pacientes con AR (n=60) DAS 28: índice de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones, n: cantidad de pacientes

Variables	Tiempo de tratamiento (meses)					
	0		3		6	
	n	%	n	%	n	%
DAS28 normal ( $\leq 2,6$ )	0	0	0	0	0	0
DAS28 bajo $>2,6$ y $\leq 3,2$	0	0,0	6	10,0	12	20,0
DAS28 moderado $>3,2$ y $\leq 5,1$	27	45,0	46	76,6	41	68,3
DAS28 elevado $>5,1$	33	55,0	8	15,0	7	11,6

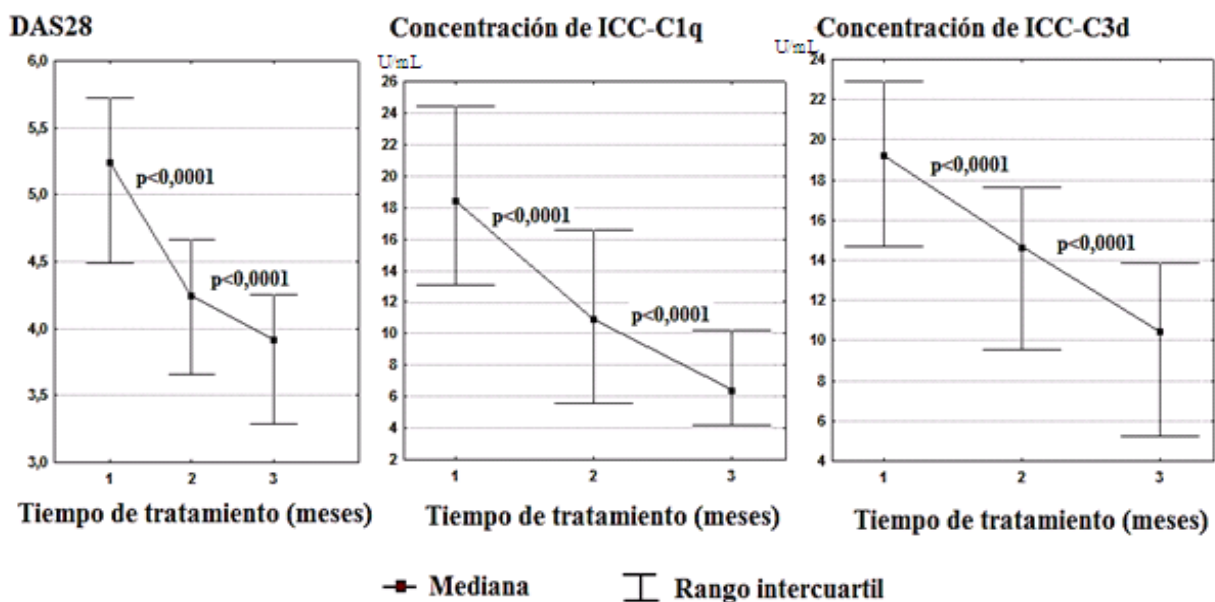
A los tres meses de tratamiento ninguno de los pacientes alcanzó DAS28 normal. 46 pacientes (76,7 %) tuvieron DAS28 moderado ( $DAS28 >3,2$  y  $\leq 5,1$ ) y 8 pacientes (13,3 %) DAS28 elevado ( $DAS28 >5,1$ ).

Al finalizar el estudio a los seis meses de evolución, ninguno de los pacientes alcanzó DAS28 normal, 12 pacientes (20,0 %) alcanzaron la remisión ( $DAS28 \leq 3,2$ ), 41 pacientes (68,3 %) tuvieron DAS28 moderado ( $DAS28 >3,2$  y  $\leq 5,1$ ) y 7 pacientes (11,7 %) tuvieron DAS28 elevado ( $DAS28 >5,1$ ).

En ambos tiempos de tratamiento estudiados la mayor parte de los pacientes tuvieron actividad clínica moderada.

Durante el seguimiento disminuyó la cantidad de pacientes clasificados con DAS28 elevado (Tabla I).

Se muestra la disminución de la actividad clínica del grupo de pacientes estudiados determinada mediante el DAS 28 desde 5,2 (4,5-5,7) al inicio del tratamiento a 4,2 (3,7-4,7) a los tres meses de tratamiento ( $p < 0,0001$ ) y a 3,9 (3,3-4,3) a los 6 meses de tratamiento ( $p < 0,0001$ ). Esta disminución representa un cambio en la actividad clínica de elevada a moderada durante el tratamiento (Fig. 1).



**Fig. 1**– Análisis de los valores de actividad clínica y las concentraciones de inmunocomplejos circulantes de los pacientes con AR (n=60) durante el tratamiento, mediante la prueba de *Wilcoxon*.

AR: artritis reumatoide, ICC-C1q: inmunocomplejos circulantes con la proteína C1q del complemento, ICC-C3d: inmunocomplejos circulantes con la proteína C3d del complemento, DAS 28: índice de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones, n: cantidad de pacientes. Se consideraron diferencias significativas para  $p < 0,05$ .

La disminución de la actividad clínica observada durante el tratamiento se correspondió con la disminución en las concentraciones de inmunocomplejos circulantes (Fig. 1).

Los valores de inmunocomplejos circulantes unidos a C1q disminuyeron desde 18,4U/mL(13,1-24,5)al inicio del tratamiento a 10,9U/mL(5,6-16,5) a los tres meses de tratamiento ( $p < 0,0001$ ) y a 6,4U/mL(4,2-10,2) a los 6 meses de tratamiento ( $p < 0,0001$ ).

Los valores de inmunocomplejos circulantes unidos a C3d disminuyeron desde 19,2U/mL (14,7-22,9) al inicio del tratamiento a 14,7U/mL (9,5-17,6) a los tres meses de tratamiento ( $p < 0,0001$ ) y a 10,4U/mL (5,3-13,9) a los 6 meses de tratamiento ( $p < 0,0001$ ).

## Influencia de las concentraciones iniciales de ICC sobre la actividad clínica a los 6 meses de tratamiento mediante análisis multivariado

El análisis multivariado mostró la influencia de los inmunocomplejos circulantes determinados al inicio del tratamiento en la actividad clínica de los pacientes a los 6 meses de tratamiento en varios modelos de predicción (Tabla 2).

El Modelo General Lineal total utilizado mostró una correlación positiva ( $p < 0,0001$ ). Los resultados muestran el valor predictor de la positividad conjunta de los inmunocomplejos circulantes unidos a C1q y C3d y los anticuerpos patogénicos FR y anti-CCP2 sobre el DAS 28. Además los inmunocomplejos circulantes mostraron valor predictor con el sexo y el hábito de fumar.

**Tabla 2** – Influencia de los inmunocomplejos circulantes en el DAS 28 de los pacientes con AR (n=60), mediante análisis multivariado utilizando el Modelo General Lineal

Variables	Beta	t	p
Intercepto	-	49,84	0,0000*
Anti-CCP2 + y FR IgA+	0,42	3,41	0,0013*
Hábito de fumar , anti-CCP2 + y FR IgA+	-0,25	-2,09	0,0413*
Sexo, FR IgA+ y ICC-C3d +	-0,42	-4,28	0,0001*
Hábito de fumar, ICC-C1q + y ICC-C3d +	0,28	2,76	0,0080*
Sexo, hábito de fumar, FR IgA+, ICC-C1q +	-0,26	-2,56	0,0134*
Anti-CCP2 +, FR IgA+, ICC-C1q + y ICC-C3d +	-0,43	-4,36	0,0001*
Correlación del modelo total	R=0,73; $p < 0,0001$ *		

AR: artritis reumatoide, DAS 28: índice de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones, ICC-C1q: inmunocomplejos circulantes con la proteína C1q del complemento, ICC-C3d: inmunocomplejos circulantes con la proteína C3d del complemento, DAS 28: índice de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones, FR: factor reumatoide, CCP 2: péptidos citrulinados de segunda generación, R: coeficiente de correlación. \* Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Las variables que se muestran fueron las significativas en los modelos de predicción

## Discusión

Aunque la etiopatogenia de la AR no se encuentra bien dilucidada,<sup>(13)</sup> esta investigación contribuye a apoyar el papel patogénico de los anticuerpos, mediante la activación del complemento, como proceso que desencadena la enfermedad en las articulaciones. Uno de los resultados observados en este estudio que apoya esta hipótesis, fue la correspondencia entre la disminución de la actividad clínica durante el tratamiento con metotrexato y la disminución en las concentraciones de inmunocomplejos circulantes.

Aunque se desconoce el mecanismo por el cual el tratamiento con metotrexato disminuye las concentraciones de anticuerpos, algunos plantean la reducción de la citrulinación y la síntesis de anticuerpos como posibles efectos antiinflamatorios y proapoptóticos del fármaco.<sup>(14,15)</sup>

Un mecanismo bioquímico del metotrexato es el aumento de la liberación de adenosina.<sup>(14,15)</sup> La adenosina tiene potentes efectos inhibitorios sobre casi todos los procesos inflamatorios e inhibe la formación de trampas extracelulares de neutrófilos.<sup>(14,15)</sup> Se ha postulado que los neutrófilos de pacientes con AR tienen una mayor tendencia a formar trampas extracelulares que contienen proteínas citrulinadas, que se externalizan y pueden actuar como autoantígeno que conduce a la pérdida de la tolerancia inmunológica.<sup>(16)</sup>

También se ha postulado que el desarrollo de las células óseas, el metabolismo de las células óseas, los osteoblastos formadores de hueso y los osteoclastos reabsorbentes de hueso son dependientes o están críticamente influenciados por las proteínas del complemento.<sup>(17)</sup>

Además, la citrulinación local en las articulaciones puede aumentar la inflamación a través de la acción directa de los anticuerpos contra proteínas citrulinadas. Se ha demostrado que el FR IgM e IgA amplifica la activación del complemento mediada por inmunocomplejos circulantes que contienen anticuerpos contra proteínas citrulinadas.<sup>(18,19)</sup>

Normalmente, los inmunocomplejos circulantes que contienen IgG y también los fragmentos divididos de C3 se pueden encontrar en las articulaciones de más del 90 % de los pacientes con AR y median la activación del complemento.<sup>(6)</sup> Estos hallazgos sugieren que estos anticuerpos participan en el desencadenamiento de la inflamación en las articulaciones y que la activación del complemento puede desempeñar papeles muy importantes en la patogénesis de la AR.

Por otro lado, esta investigación demostró el valor pronóstico de los inmunocomplejos circulantes unidos a C1q y C3d determinados al inicio del tratamiento, mediante su influencia en la actividad clínica de los pacientes a los 6 meses de tratamiento con metotrexato. Esto se observó en varios modelos de predicción en conjunto con el sexo, el hábito de fumar y los biomarcadores FR y los anticuerpos anti-CCP2.

El tabaquismo ha sido indicado como un factor de mal pronóstico en la AR por mecanismos inmunopatológicos, que incluyen estrés oxidativo, inflamación y formación de autoanticuerpos, cambios genéticos y epigenéticos.<sup>(20)</sup>

El hábito de fumar actúa sobre los aspectos celulares y humorales del sistema inmunológico para causar un estado proinflamatorio sistémico.<sup>(20)</sup> El condensado del humo del cigarrillo induce citocinas proinflamatorias.<sup>(20)</sup>

Algunos estudios apoyan que el daño articular más progresivo y las titulaciones de FR más altas se asocian con el tabaquismo a largo plazo.<sup>(20)</sup> Un estudio reciente en pacientes cubanos con AR temprana, demostró la utilidad de factores pronósticos conocidos como el hábito de fumar y los biomarcadores FR y los anticuerpos contra proteínas citrulinadas.<sup>(9)</sup>

Una limitación del estudio es que no se identificó la especificidad de los anticuerpos que conformaron los inmunocomplejos circulantes formados por las proteínas C1q y C3d. No obstante, esta investigación demuestra la relación de los ICC con proteínas del complemento como C1q y C3d, y de los anticuerpos FR y anticuerpos contra proteínas citrulinadas con la actividad clínica de los pacientes con artritis reumatoide. No obstante es necesario estudios futuros que contribuyan al entendimiento de la relación entre el sistema del complemento y la progresión de la enfermedad,

## Conclusiones

Los inmunocomplejos circulantes formados por las proteínas C1q y C3d predicen la evolución clínica de los pacientes con artritis reumatoide, asociados a los autoanticuerpos, el sexo y el hábito de fumar.

## Referencias bibliográficas

1. Innala L, Sjöberg C, Möller B, Ljung L, Södergren A. Co-morbidity in patients with early rheumatoid arthritis - inflammation matters. *Arthritis Res Ther.* 2016 [acceso 29/07/2021];18(3):33-8. Disponible en: <https://10.1186/s13075-016-0928>
2. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity.* 2017;46:183-96. DOI: <https://10.1016/j.immuni.2017.02.006>
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III *et al.* Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism.* 2010;62(9):2569-81.
4. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77. DOI: <https://10.1136/annrheumdis-2016-210715>
5. Masataka K, Koga T, Okada A, Fukuda T, Hidaka T, Ishii T, Ueki Y *et al.* Anti-citrullinated peptide antibodies are the strongest predictor of clinically relevant radiographic progression in rheumatoid arthritis patients achieving remission or low disease activity: A post hoc analysis of a nationwide cohort in Japan. *PLoS ONE.* 2017;12(5):1-9. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0175281>
6. Holers VM, Banda NK. Complement in the Initiation and Evolution of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2018;9:1-21. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01057>
7. Selander B, Mårtensson U, Weintraub A, *et al.* Mannan-binding lectin activates C3 and the alternative complement pathway without involvement of C2. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1425-34.
8. Banda NK, Acharya S, Scheinman RI, Mehta G, Takahashi M, Endo Y *et al.* Deconstructing the Lectin Pathway in the Pathogenesis of Experimental Inflammatory Arthritis: Essential Role of the Lectin Ficolin B and Mannose-Binding Protein-Associated Serine Protease 2. *J Immunol.* 2011;199(5):1835-45 DOI: <https://10.4049/jimmunol.1700119>

9. Bemis E, Norris JM, Seifert J, Frazer-Abel A, Okamoto Y2, Feser ML *et al.* Bemis E, Complement and its Environmental Determinants in the Progression of Human Rheumatoid Arthritis. *Mol Immunol.* 2019;112:256–65 DOI: <https://10.1002/art.1780380107>
10. Martínez G, Feist E, Martiatu M, Garay H, Torres B. Autoantibodies against a novel citrullinated fibrinogen peptide related to smoking status, early rheumatoid arthritis. *Rheumatology International.* 2021;40(11):1873-81. DOI: <https://10.1007/s00296-020-04580-x>
11. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte BA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twentyeight- joint counts . *Arthritis rheum.* 1995; 38(1):44-8.
12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013 [acceso 18/06/2021];310(20). Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
13. Fox DA. Etiology of rheumatoid arthritis: A historical and evidence-based perspective. En: Chung KC, *Clinical Management of the Rheumatoid Hand, Wrist, and Elbow.* Springer International Publishing: Switzerland, 13-9, 2016.
14. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):145-54. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0373-9>
15. Cronstein BN, Sitkovsky M. Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(1):41–51. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.178>
16. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS *et al.* NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013;27;5(178):178ra40.
17. Modinger Y, Loffler B, Huber-Lang M, Ignatius A. Complement involvement in bone homeostasis and bone disorders. *Semin Immunol.* 2018;37:53–65. DOI: <https://10.1016/j.smim.2018.01.001>

18. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(1):3–18. DOI: <https://10.1016/j.berh.2017.08.003>
19. Anquetil F, Clavel C, Offer G, Serre G, Sebbag M. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis seraboos the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein to antibodies. *J Immunol*. 2015;194(8):3664-74. DOI: <https://10.4049/jimmunol.1402334>
20. Sivas F, Yurdakul FG, Kiliçarslan A, Duran S, Başkan B, Bodur H. Relationship Between Smoking and Structural Damage, Autoimmune Antibodies, and Disability in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arch Rheumatol*. 2017;33(1):45–51. DOI: <https://10.5606/ArchRheumatol.2018.6332>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

Conceptualización: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez.

Curación de datos: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez, Vicky Sánchez Rodríguez.

Análisis formal: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez, Vicky Sánchez Rodríguez.

Adquisición de fondos: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez.

Investigación: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez, Vicky Sánchez Rodríguez.

Metodología: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez, Vicky Sánchez Rodríguez.

Administración del proyecto: Goitybell Martínez Téllez.

Recursos: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez.

Software: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez, Vicky Sánchez Rodríguez.



Supervisión: Goitybell Martínez Téllez.

Validación: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez.

Visualización: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez.

Redacción-borrador original: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez.

Redacción-revisión y edición: Maité Martiatu Hendrich, Goitybell Martínez Téllez, Vicky Sánchez Rodríguez.

**Anexo 1.****Planilla de recogida de datos****Datos Generales del paciente**

Nombre y Apellidos del paciente:

Código de Identificación:

Fecha de inclusión: / / (día/mes/año)

Edad (años):

Sexo: Masculino <sub>1</sub> Femenino <sub>2</sub>

Dirección:

Municipio:

Provincia:

Teléfono:

**Antecedentes patológicos personales**

Fecha inicio de la enfermedad: / / (mes/año)

Tratamiento **Sí** **No**  
<sub>1</sub> <sub>2</sub>

▪ Nombre del medicamento:

▪ Dosis del medicamento:

Tabaquismo **Sí** **No**  
<sub>1</sub> <sub>2</sub>

▪ Fecha de inicio del tratamiento:

**Criterios diagnósticos****Sí No****Afectación articular**1 articulación grande afectada <sub>1</sub> <sub>2</sub>2-10 articulaciones grandes afectadas <sub>1</sub> <sub>2</sub>1-3 articulaciones pequeñas afectadas <sub>1</sub> <sub>2</sub>4-10 articulaciones pequeñas afectadas <sub>1</sub> <sub>2</sub>> 10 articulaciones pequeñas afectadas <sub>1</sub> <sub>2</sub>**Serología**FR y ACPC negativos <sub>1</sub> <sub>2</sub>FR y/o ACPC positivos bajos (< 3 VN) <sub>1</sub> <sub>2</sub>FR y/o ACPC positivos altos (> 3 VN) <sub>1</sub> <sub>2</sub>

**Reactantes de fase aguda**VSG y PCR normales <sub>1</sub> <sub>2</sub>VSG y/o PCR elevadas <sub>1</sub> <sub>2</sub>**Duración**< 6 semanas <sub>1</sub> <sub>2</sub>≥ 6 semanas <sub>1</sub> <sub>2</sub>

Índice de actividad de la enfermedad (DAS):

Nombre y apellidos del médico: