

Hábito de fumar, anticuerpos antipéptido de fibrinógeno citrulinado y actividad clínica de la artritis reumatoide

Smoking, anti-citrullinated peptide of fibrinogen antibodies and clinical severity
of rheumatoid arthritis

Goitybell Martínez Téllez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1276-4238>

Bárbara Torres Rives¹ <https://orcid.org/0000-0001-9729-5172>

Yaima Zúñiga Rosales¹ <https://orcid.org/0000-0001-9483-9971>

Maité Martiatu Hendrich¹ <https://orcid.org/0000-0002-0117-4665>

Minerva Matarán Valdes¹ <https://orcid.org/0000-0002-6265-4814>

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: goitybell@cngen.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La relación entre el hábito de fumar y los cambios epigenéticos puede afectar el funcionamiento de las células vinculadas a la patogenia en la artritis reumatoide y llevar a la generación de autoanticuerpos.

Objetivo: Establecer la relación entre el hábito de fumar, la presencia de anticuerpos contra un péptido del fibrinógeno citrulinado y la severidad de la enfermedad en pacientes cubanos con artritis reumatoide.

Métodos: Se incluyeron 148 pacientes cubanos con artritis reumatoide del Centro Nacional de Reumatología. Se determinó la asociación mediante χ^2 entre el hábito de fumar y la presencia de anticuerpos contra un péptido del fibrinógeno citrulinado determinados mediante un inmunoensayo, así como la relación de estos anticuerpos con el índice de actividad clínica de la enfermedad y la positividad de proteína C reactiva.

Resultados: Concentraciones de anticuerpos superiores a 40 U/mL, se asociaron al hábito de fumar en los pacientes estudiados ($p= 0,0339$). Se observó asociación entre concentraciones de anticuerpos superiores a 40 U/mL y actividad clínica moderada o elevada ($p= 0,0382$), así como con la positividad de proteína C reactiva ($p= 0,0002$).

Conclusiones: El hábito de fumar está asociado a concentraciones elevadas de anticuerpos contra un péptido del fibrinógeno citrulinado, vinculados a una mayor severidad clínica de la enfermedad en pacientes cubanos con artritis reumatoide.

Palabras clave: hábito de fumar; artritis reumatoide; anticuerpos; fibrinógeno citrulinado.

ABSTRACT

Introduction: The relationship between smoking and epigenetic changes can affect the function of cells associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis and lead to the generation of autoantibodies.

Objective: To establish the relationship between smoking, presence of antibodies against one citrullinated fibrinogen peptide (anti-PFC) and severity of the disease in Cuban patients with rheumatoid arthritis.

Methods: 148 Cuban patients with rheumatoid arthritis from the National Rheumatology Center were included. The association between smoking status and the presence of anti-PFC antibodies determined by an immunoassay was determined, as well as the relationship of these antibodies with the index of clinical activity of the disease and the positivity of C-reactive protein.

Results: Antibody concentrations higher than 40 U/mL were associated with smoking in patients studied ($p=0.0339$). An association was observed between antibody concentrations higher than 40 U/mL and moderate or high clinical activity ($p=0.0382$), as well as positive C-reactive protein ($p=0.0002$).

Conclusions: Smoking is associated with high concentrations of anti-PFC antibodies, which are associated with a greater clinical severity of the disease in Cuban patients with RA.

Keywords: smoking; rheumatoid arthritis; antibodies; citrullinated fibrinogen.

Recibido: 13/02/2018

Aceptado: 18/10/2018

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, compleja, que se caracteriza por inflamación sinovial, erosiones óseas y destrucción articular.^(1,2)

Aunque no se han determinado los factores primarios que desencadenan esta enfermedad, existen evidencias que indican que la inflamación sinovial ocurre como resultado de complejas interacciones medioambientales y genéticas.^(3,4) En este contexto, los antígenos propios con modificaciones postraduccionales, como la citrulinación (conversión enzimática del residuo arginina a citrulina en las proteínas), son presentados al sistema inmune y conducen a la ruptura de la tolerancia inmunológica.^(3,4,5,6)

Los grandes avances de la tecnología, como la secuenciación amplia del genoma, han permitido identificar algunas variantes genéticas en poco más de 100 genes, que aportan de un 50 a un 60 % el riesgo de padecer la enfermedad.^(3,7) El principal factor genético asociado a la AR está vinculado a la presencia de diversos alelos de antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés: *human leucocyte antigen*) del HLA-DRB1, que codifican para una secuencia de cinco aminoácidos conocidos como epítipo compartido.^(3,5) No obstante, se ha observado que la concordancia entre gemelos idénticos es solamente de un 12 a un 15 %, y un estudio reciente en gemelos mono y dicigóticos sugiere, que la exposición a factores medioambientales tiene mayor influencia en la susceptibilidad a la AR que la predisposición genética.⁽⁷⁾

Los mecanismos epigenéticos son modificaciones que llevan al remodelamiento de la cromatina y a cambios en la expresión génica que, al ser heredables y adquiridos a través de la vida, constituyen un puente para la integración de la contribución genética y medioambiental al riesgo de padecer esta enfermedad.^(2,7,8,9)

El hábito de fumar, uno de los factores más vinculados a la AR y a los anticuerpos frente a proteínas citrulinadas, puede desencadenar la autoinmunidad, a través de mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN y la acetilación de histonas.^(5,7,8,9,10) Por otra parte, en la AR los fibroblastos sinoviales son los mediadores primarios de la destrucción del cartílago y participan en la maduración de los linfocitos B y la producción local de autoanticuerpos.^(7,11) Se han demostrado cambios en la metilación del ADN y la acetilación de histonas en fibroblastos sinoviales de pacientes con AR.⁽⁷⁾

El objetivo de este trabajo fue establecer la relación entre el hábito de fumar, la presencia de anticuerpos contra un péptido del fibrinógeno citrulinado (anti-PFC) y la severidad de la enfermedad en pacientes cubanos con AR.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico transversal. La muestra estuvo constituida por 148 pacientes, mayores de 18 años, de ambos sexos, atendidos por un reumatólogo en el Centro Nacional de Reumatología durante el periodo de enero de 2014 a enero de 2017 y que cumplieron los criterios para el diagnóstico de la AR establecidos por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo.⁽¹²⁾ Las características demográficas edad, sexo, tiempo de diagnóstico y hábito de fumar, así como los parámetros clínicos, fueron recolectadas en planillas de recolección de datos. Para el desarrollo de la investigación se tuvieron en cuenta los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, para las investigaciones médicas en seres humanos.⁽¹³⁾ La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Centro Nacional de Genética Médica.⁽¹²⁾

Determinación de autoanticuerpos

Se realizó un inmunoensayo enzimático de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, del inglés: *enzyme linked immunosorbed assay*) de tipo indirecto. Se sensibilizaron las placas (*Thermo scientific*, Dinamarca) con un péptido de fibrinógeno citrulinado obtenido mediante síntesis química, a la concentración de 10 µg/mL en solución amortiguadora fosfato salina 0,15 M, pH = 7,2 (PBS). Se incubó 16 h en cámara húmeda a 4 °C. Se lavó 3 veces con solución amortiguadora PBS y *Tween*

20 al 0,05 % en un lavador de ELISA (SUMA, Cuba) añadiendo 200 µL en cada pocillo. Se realizó el bloqueo con albúmina de suero bovino (BSA) (SIGMA, USA) diluida al 2 % en solución amortiguadora PBS, se incubó 1 h en cámara húmeda a 4 °C y luego se realizó el lavado nuevamente. Se añadieron por triplicado las muestras de suero de los pacientes, diluidas 1/100 en solución amortiguadora PBS con 2 % de BSA y 0,05 % de *Tween* 20. Se adicionó el suero estándar en diluciones dobles seriadas desde la concentración de 120 U/mL hasta 6,2 U/mL. Se incubó a 4 °C durante 1 h en cámara húmeda. Luego de otro paso de lavado se añadió el conjugado anti IgG con peroxidasa de rábano picante (*Dako cytovation*, Dinamarca), 100 µL en cada pocillo a la dilución 1/8000 en solución PBS con *Tween* 20 al 0,05 %. Se incubó 1 h a 4 °C y se lavó la placa. Se añadieron 10 mg de dihidrocloruro de orto fenilendiamina (SIGMA, USA) y 10 µL de peróxido de hidrogeno (MERCK, Alemania) diluidos en 11 mL de solución amortiguadora fosfato citrato y se incubó 30 min de 20 a 25 °C. Se detuvo la reacción con ácido sulfúrico 3 M (MERCK, Alemania), añadiendo 50 µL en cada pocillo y se leyó la absorbancia a 492 nm con un lector de micro ELISA PR-521 (SUMA, Cuba). Los resultados se expresaron en U/mL utilizando un ajuste logarítmico para la curva de calibración.

Determinación de la actividad clínica de la enfermedad

Se determinó la velocidad de sedimentación globular (VSG) como la medida de la caída de los eritrocitos, en 2 mL de sangre anticoagulada con 0,5 mL de citrato de sodio al 3,8 %, para el cálculo del índice de actividad de la enfermedad DAS 28 basado en el recuento de 28 articulaciones dolorosas y tumefactas mediante la siguiente fórmula:^(12,14)

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

La evaluación global del paciente se midió en una escala entre 0 y 10. Se consideró el DAS 28: normal ($\leq 2,6$), bajo ($> 2,6 \leq 3,2$), moderado ($> 3,2 \leq 5,1$) y elevado ($> 5,1$).^(12,14)

La proteína C reactiva se determinó mediante la técnica cualitativa de aglutinación en látex (*Diagnostic Automation/Cortez Diagnostics*, EUA).

Análisis estadístico

Se utilizaron los programas Statistica 7.0 y EPIDAT 3.1. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentajes. Las variables cuantitativas con distribución diferente a la normal se expresaron como mediana y rangos. Se calculó el estadígrafo χ^2 , con corrección de Yates para frecuencias inferiores a 5, se estimó el *Odd Ratio* (OR) como magnitud de asociación y se consideró $p < 0,05$ como significación estadística.

RESULTADOS

En este estudio se observó una alta frecuencia del sexo femenino (79,7 %) en los pacientes con AR.

Como se recoge en la tabla, la mayor parte de los pacientes tuvieron DAS 28 elevado y positividad de proteína C reactiva.

Tabla. Hábito de fumar e indicadores clínicos de severidad de la enfermedad de los pacientes con artritis reumatoide

Indicador	Cantidad de pacientes (%)
Hábito de fumar	17 (11,5)
Normal: $\leq 2,6$	6 (4,1)
Bajo: $> 2,6 \leq 3,2$	8 (5,4)
Moderado: $> 3,2 \leq 5,1$	14 (9,5)
Elevado: $> 5,1$	78 (52,7)
Proteína C reactiva positiva	118 (72,3)

*Índice de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones

La mediana de la edad fue 49 años en un rango de 16 a 86 años y la mediana de la duración de la enfermedad fue 1 año, en un rango de 0 a 50 años. Del total de pacientes, 92 (62,2 %) tuvieron menos de 1 año de diagnóstico.

Al analizar la influencia del hábito de fumar en las concentraciones de anticuerpos anti-PFC (Fig. 1), se observó que 13 pacientes (76,5 %) tuvieron anticuerpos a concentraciones superiores a 40 U/mL (2 veces el valor de corte) de 17 pacientes con hábito de fumar y 60 (45,8 %) de 131 pacientes no fumadores. Concentraciones de anticuerpos anti-PFC superiores a 40 U/mL, se asociaron al hábito de fumar en los pacientes estudiados con AR ($\chi^2 = 4,5$; OR = 3,8; IC = 1,2-12,4; $p = 0,0339$), con una prevalencia en expuestos de 76,5 %.

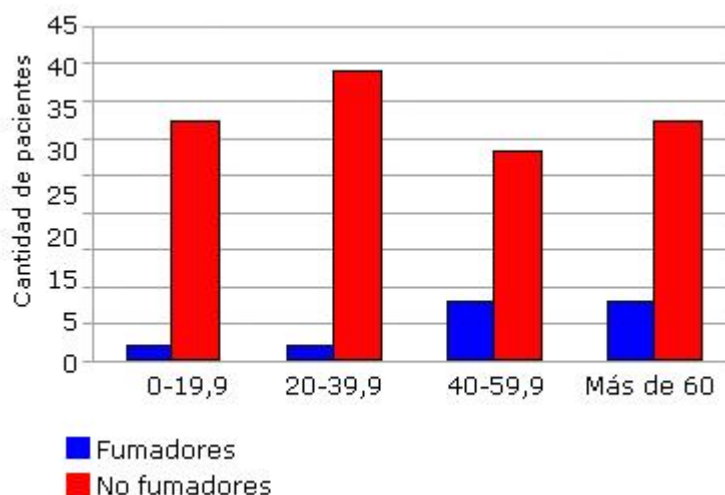


Fig. 1. Relación entre el hábito de fumar y las concentraciones de anticuerpos anti-péptido del fibrinógeno citrulinado en los pacientes cubanos con artritis reumatoide.

Se observó que de 134 pacientes con actividad clínica moderada o elevada (DAS 28 mayor a 3,2), 73 (54,5 %) tuvieron anticuerpos anti-PFC a concentraciones superiores a 40 U/mL (Fig. 2) y solamente hubo 3 pacientes (21,4 %) de 14 con actividad clínica baja o normal (DAS 28 menor e igual a 3,2). Se observó asociación entre concentraciones de anticuerpos anti-PFC superiores a 40 U/mL y la actividad clínica moderada o elevada ($\chi^2 = 4,3$; OR = 4,4; IC = 1,2-16,4; $p = 0,0382$), con una prevalencia en expuestos de 96,1 %.

De manera similar fue la relación observada entre la proteína C reactiva y las concentraciones de anticuerpos anti-PFC (Fig. 2). De un total de 107 pacientes con proteína C reactiva positiva, 65 (60,7 %) tuvieron anticuerpos a concentraciones superiores a 40 U/mL y solamente 11 pacientes (26,8 %) de 41 negativos de proteína C reactiva. Se demostró asociación entre la presencia concentraciones de superiores a 40 U/mL de anticuerpos anti-PFC y la positividad de proteína C reactiva en los pacientes con AR ($\chi^2 = 13,7$; OR = 4,2; IC = 1,9-9,3; p = 0,0002) y una prevalencia en expuestos de 85,6 %.

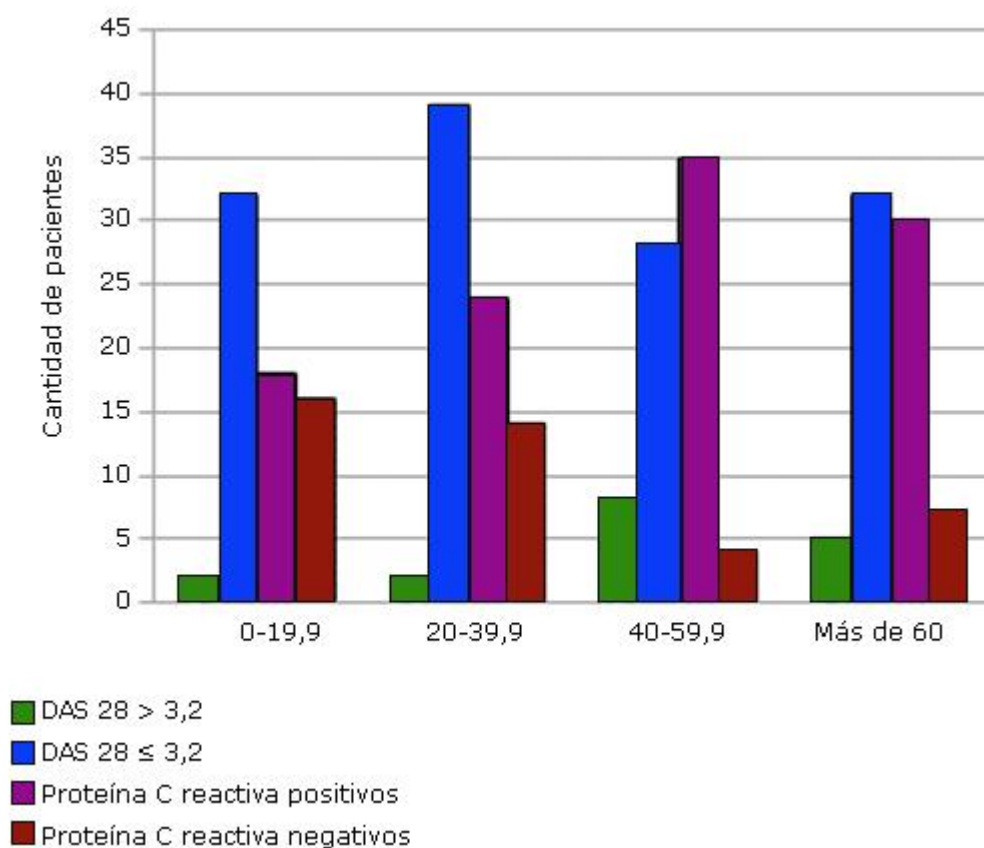


Fig. 2. Relación entre actividad clínica de la enfermedad y las concentraciones de anticuerpos anti-PFC en los pacientes cubanos con AR.

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron del sexo femenino. Es conocido que el sexo femenino tiene de dos a tres veces mayor predisposición al desencadenamiento de enfermedades autoinmunes como la AR.⁽¹⁵⁾

Es evidente la relación existente entre el hábito de fumar y los cambios epigenéticos que pueden afectar el funcionamiento de las células vinculadas a la patogenia en la AR y que conducen a la generación de autoanticuerpos.^(7,11,15) De ahí la importancia de conocer la relación entre estos factores y la severidad de la enfermedad en pacientes cubanos con AR.

La asociación observada en este trabajo entre el hábito de fumar y la presencia de altas concentraciones de anticuerpos anti-PFC en pacientes con AR, coincide con investigaciones recientes en pacientes fumadores, que relacionan este factor al estrés oxidativo, a la inflamación y a la formación de autoanticuerpos.^(5,8,10,17)

El hábito de fumar es uno de los factores que más fuertemente se ha asociado al desencadenamiento de la AR en pacientes con predisposición genética.^(5,8,10)

Además, se ha planteado que los productos tóxicos del cigarro tienen efectos inmunomoduladores a través de cambios genéticos como mutaciones somáticas y de la línea germinal, pero fundamentalmente por mecanismos epigenéticos.^(8,18) Entre estos mecanismos se incluyen cambios en la actividad de las enzimas histona diacetilasa e histona acetilasa, lo cual produce un desbalance en el proceso de acetilación y desacetilación de las histonas, que lleva a la transcripción sostenida de genes de proteínas proinflamatorias, mediante reclutamiento de factores de la transcripción y la activación de vías de transducción señales. El cigarro también inhibe las vías de transducción de señales en las células T, que conducen a la reducción de la expresión de enzimas responsables de la metilación del ADN y a la activación de células autoreactivas.^(8,18)

Se han demostrado alteraciones en la metilación del ADN y la acetilación de histonas en los fibroblastos sinoviales de pacientes con AR.^(7,11,15) Estas células adquieren un fenotipo agresivo y son los mediadores primarios de la destrucción del cartílago, a través de la formación del tejido sinovial inflamado, además de la propagación de la inflamación articular con la secreción de citosinas, que favorecen la diferenciación y proliferación de los linfocitos B y, por tanto, la producción de autoanticuerpos.^(7,15,18)

Uno de los marcadores de la AR es el desarrollo de autoanticuerpos que reaccionan con proteínas citrulinadas. En estudios recientes se han detectado proteínas citrulinadas en el tejido sinovial de las articulaciones inflamadas de pacientes con AR, con alta especificidad para el diagnóstico como vimentina, enolasa y fibrinógeno.⁽¹⁹⁾ Estas proteínas son consideradas candidatos relevantes para el desencadenamiento de la autoinmunidad en individuos genéticamente susceptibles y se considera que su utilización para la determinación de anticuerpos en pacientes con AR, puede conducir a un incremento en el valor diagnóstico y pronóstico en la actualidad.⁽¹⁹⁾

El hábito de fumar ha sido asociado a la producción de anticuerpos que reconocen la enolasa, el fibrinógeno y la vimentina.⁽⁸⁾

Por otra parte, uno de los procedimientos más utilizados en la evaluación clínico terapéutica de estos pacientes es la utilización de índices que resumen la información de varios parámetros en un solo indicador, como el DAS 28.^(12,14) Asimismo, entre los factores presentes en el momento del diagnóstico, que pueden indicar un peor pronóstico, se encuentra la elevación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, que ocurre en condiciones inflamatorias y no es específica de la AR, pero correlaciona con la severidad de la enfermedad y con el daño radiográfico.^(12,14)

La asociación observada en este trabajo entre concentraciones elevadas de anticuerpos anti-PFC en pacientes con AR, los indicadores de severidad clínica DAS 28 y proteína C reactiva, confirma la vinculación de estos anticuerpos con la patogenia de la enfermedad.

En conclusión, el hábito de fumar está asociado a concentraciones elevadas de anticuerpos anti-PFC, que se asocian a una mayor severidad clínica de la enfermedad en pacientes cubanos con AR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. *Immunología celular y molecular*. 8va ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015. p. 315-35.
2. Jeffries M, Sawalha A. Autoimmune disease in the epigenetic era: how has epigenetics changed our understanding of disease and how can we expect the field to evolve? *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2015;11(1):45-58. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534978>
3. Yarwood A, Huizinga T, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology* [Internet]. 2016;55:199-209. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239882>
4. Tracy A, Buckley C, Raza K. Pre-symptomatic autoimmunity in rheumatoid arthritis: when does the disease start? *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017;39:423-35. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28337522>
5. Wagner C, Sokolove J, Lahey L, Bengtsson C, Saevarsdottir S, Alfredsson L, et al. Identification of anticitrullinated protein antibody reactivity in a subset of anti-CCP-negative rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1 'shared epitope' alleles. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015;74:579-86. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297382>
6. Trouw L, Rispens T, Toes R. Beyond citrullination: other post-translational protein modifications in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews/rheumatology* [Internet]. 2017;13(6):331-9. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275265>
7. Doody K, Bottini N, Firestein G. Epigenetic alterations in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Epigenomics* [Internet]. 2017;9(4):479-92. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/epi-2016-0151>
8. Hussain S, Tripathi V. Smoking under hypoxic conditions: a potent environmental risk factor for inflammatory and autoimmune diseases. *Hussain and Tripathi Military Medical Research* [Internet]. 2018;5:11-34. Acceso: 15/07/2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0158-5>

9. Tsaprouni LG, Yang TP, Bell J, Dick KJ, Kanoni S, Nisbet J, et al. Cigarette smoking reduces DNA methylation levels at multiple genomic loci but the effect is partially reversible upon cessation. *Epigenetics* [Internet]. 2014;9(10):1382-96. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424692>
10. González M, Rueda J, González H, Cantora E. Artritis reumatoide temprana: resultados clínicos y funcionales de una cohorte en un centro de alta complejidad, Cali-Colombia. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2016;23(3):148-54. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcr/v23n3/v23n3a02.pdf>
11. Ospelt C, Bang H, Feist E, Camici G, Keller S, et al. Carbamylation of vimentin is inducible by smoking and represents an independent autoantigen in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017;0:1-8. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210059>
12. 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 Rheum* [Internet]. 2010;62:2569-78. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/art.27584>
13. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. World Medical Association. *Clinical Review & Education* [Internet; 2013. Acceso: 21/11/2017. Disponible en: http://www.up.ac.za/media/shared/Legacy/sitefiles/file/45/2875/declarationofhelsinki_fortaleza_brazil2013.pdf
14. 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* [Internet]. 1995;38:44-8. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=0004-3591&date=1995&volume=38&issue=1&spage=44>
15. García L. Avances en artritis reumatoide. *An. Real Acad. Farm* [Internet]. 2014;80(1):126-50. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1466/1531>

16. Kontny E, Prochorec-Sobieszek M. Articular adipose tissue resident macrophages in rheumatoid arthritis patients: potential contribution to local abnormalities. *Rheumatology* [Internet]. 2013;52:2158-67. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ket287>
17. Chang K, Min A, Heon S, Hee K, Jin S, Shin J. Smoke and rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol Sci* [Internet]. 2014;15:22279-95. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284707/>
18. Mok A, Rhead B, Hologue C, Shao X, Quach HL, Quach D y col. Hypomethylation of CYP2E1 and DUSP22 promoters associated with disease activity and erosive disease among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2018;70(4):528-36. Acceso: 15/11/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/29287311/>
19. Ossipova E, Cerqueira CF, Reed E, Kharlamova N, Israelsson L, Holmdahl , et al. Affinity purified anti-citrullinated protein/ peptide antibodies target antigens expressed in the rheumatoid joint. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2014;16(4):R167. Acceso: 07/01/2018. Disponible en: <http://doi:10.1186/ar4683>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Goitybell Martínez Téllez: contribuyó al diseño, planificación, desarrollo de la investigación y análisis de los resultados.

Bárbara Torres Rives: contribuyó diseño de la investigación y análisis de los resultados.

Yaima Zúñiga Rosales, Maité Martiatu Hendrich y Minerva Matarán Valdes: asistieron en el desarrollo de la investigación y análisis de resultados.