



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DETERMINACIÓN DE NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO  
CÍCLICO CITRULINADO Y ANTI-VIMENTINA CITRULINADA EN  
PACIENTES MEXICANOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. TALIA DÍAZ PRIETO

DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ  
DIRECTOR DE TESIS



Ciudad de México, Febrero 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE FIRMAS**

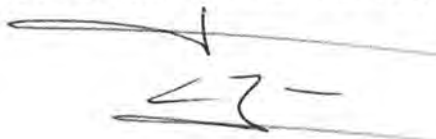
**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

**TUTORES:**



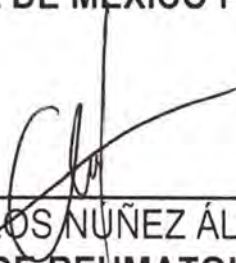
---

**DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ  
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



---

**DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES  
DR. ANDRÉS NOÉ RODRÍGUEZ GARCÍA  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



---

**DR. CARLOS NUÑEZ ÁLVAREZ  
JEFE DE LABORATORIO DE REUMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA  
INSTITUTO DE NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

## **DEDICATORIA**

A Dios por permitirme vivir este aprendizaje.

A mi padre, quien aún en su ausencia, es mi motor de vida.

A mi madre, por ser mi ejemplo de lucha constante.

A mis hermanos, quienes me han enseñado que no existen límites.

A mi esposo, por estar siempre presente e impulsarme a ser mejor persona.

## ÍNDICE

I.	Resumen.....	1
II.	Introducción.....	3
III.	Antecedentes.....	4
IV.	Marco teórico.....	8
V.	Planteamiento del problema.....	8
VI.	Pregunta de investigación.....	9
VII.	Justificación .....	9
VIII.	Objetivos.....	10
IX.	Hipótesis.....	10
X.	Métodos.....	10
XI.	Criterios de selección.....	11
XII.	Procedimiento.....	12
XIII.	Tamaño de la muestra.....	12
XIV.	Consideraciones éticas.....	13
XV.	Plan de análisis estadístico.....	15
XVI.	Resultados.....	16
XVII.	Discusión.....	26
XVIII.	Conclusión.....	27
XIX.	Limitaciones del estudio.....	27
XX.	Cronograma de actividades.....	28
XXI.	Referencias bibliográficas.....	28
XXII.	Anexos.....	31

## **I. RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de artritis, que se presenta en niños menores de 16 años de edad, artritis de etiología desconocida con una duración de por menos 6 semanas. Se ha demostrado una alta especificidad (98%) para anti-CCP en el diagnóstico de Artritis Reumatoide, además de ser un marcador pronóstico para enfermedad erosiva, lo cual es de gran importancia para lograr una intervención temprana de tratamiento inmunosupresor y prevenir secuelas irreversibles. Se conoce poco sobre los anticuerpos anti-CCP y anti-vimentina citrulinada (anti- VC) en Artritis Idiopática Juvenil, solo algunos estudios han evaluado la prevalencia de estos anticuerpos en suero sanguíneo, con resultados no consistentes, por lo tanto es de gran utilidad contar con determinación de niveles de anti-CCP y anti-VM en nuestra población pediátrica con Artritis Idiopática Juvenil para en un segundo proyecto estudiar estas proteínas como marcadores de severidad de la enfermedad para poder ofrecer tratamiento oportuno para lograr remisión temprana y disminución de secuelas en pacientes mexicanos con AIJ.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio transversal incluyendo pacientes con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil con base en los criterios ILAR (International League of Associations for Rheumatology), los cuales cumplieron los criterios de inclusión **n=62**, en el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en el periodo de 1 al 25 de junio de 2017. Previa firma de consentimiento informado, se realizó toma de muestra sanguínea periférica (2ml) para posteriormente obtenerse 1ml de suero sanguíneo y ser congelado a -20°C hasta el procesamiento para su estudio. Se realizó ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) para anti-CCP (PCC3 IgG ELISA) y ELISA para anti-VC (IgG ELISA), se trasladaron muestras sanguíneas por medio de transporte especializado (MARKEN®) al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán para ser analizadas en el Laboratorio de Reumatología e Inmunología.

Para la tabulación de los datos se utilizaron los medios electrónicos a través del programa *Statistical Product for the Social Science* versión 24.0 (SPSS). Se aplicó media y desviación estándar para las variables nominales y numéricas. Se aplicó prueba chi cuadrada para las diferencias estudiadas entre variables numéricas. Se realizó la prueba de coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la correlación entre las diferentes variables, se utilizó curva de ROC para determinar sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y anti-vimentina citrulinada.

## RESULTADOS

De los 62 pacientes (**n=62**) que completaron los criterios de inclusión para el estudio, se encontró una frecuencia en el sexo femenino **n=46 (74%)** con predominio de este en una relación 2.8:1. La edad promedio de pacientes fue de 11 años (rango 1-16 años). Se reportó una mayor frecuencia de AIJ Poliarticular FR positivo **n=22 (35%)**, se encontraron anticuerpos antinucleares positivos en **n=20 (32%)**. Pacientes con AIJ tratados con doble FARME **n=10 (16%)**, metotrexato + sulfasalazina o leflunomida; pacientes tratados con metotrexato como monoterapia **n=39 (63%)** y pacientes en remisión sin tratamiento médico **n=8 (13%)** y el **37% (n=23)** se encontró en terapia FARME biológica: Etanercept **19,3% (n=12)**, Tocilizumab **6% (n=4)**, Certolizumab **6% (n=4)**, Golimumab **3.2% (n=2)**, Adalimumab **1.6% (n=1)**. No se reportaron pacientes con uveítis anterior aguda.

Dentro del análisis estadístico se encontró en los pacientes con AIJ poliarticular FR positivo, anticuerpos anti-CCP en curvas ROC con un área bajo de la curva de **0.847**, con un valor de corte de **4.3RU/ml**, lo cual traduce una sensibilidad de **77%** y una especificidad de **85%**. En el caso de anticuerpos anti-vimentina citrulinada se reportó un área bajo la curva de **0.920**, con valor de corte para nuestra población de **17.3 RU/ml**, lo que traduce una sensibilidad **86%** y especificidad de **90%**. Existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de media entre ambos grupos (AIJ y pacientes sanos) con **<p0.05**.

## CONCLUSIONES

Los resultados del estudio indican que los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y anti-vimentina citrulinada pueden ser útil en el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil,

principalmente en sospecha de Artritis Idiopática Juvenil poliarticular FR positivo en donde se encontró alta sensibilidad y especificidad.

## II. INTRODUCCIÓN

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de artritis, que se presentan en niños menores de 16 años de edad, artritis de etiología desconocida con una duración de por lo menos seis semanas.

Al igual que en Artritis Reumatoide, el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil depende de manifestaciones clínicas, una vez excluidas otras patologías (2). El único estudio serológico utilizado de rutina para AIJ es el factor reumatoide, el cual se encuentra en el 40-50% de pacientes con variedad AIJ Poliarticular además de los anticuerpos antinucleares, que pueden estar presentes en el 75-80%, en especial en pacientes con variedad AIJ Oligoarticular con uveítis.

En los últimos años se ha demostrado el rol de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), los cuales son péptidos que se encargan de mimetizar epítomos de filagrina. La citrulinación es la conversión del residuo arginina a citrulina, catalizada por la enzima peptidil arginina deiminasa, la cual es capaz de activar el sistema inmunológico. Se ha encontrado una alta especificidad (98%) para el diagnóstico de Artritis Reumatoide, además de ser un marcador pronóstico para enfermedad erosiva, la predicción de esta, es de gran importancia para lograr una intervención temprana de tratamiento inmunosupresor y prevenir secuelas irreversibles.

Existen pocos estudios sobre el valor diagnóstico de los anticuerpos anti-CCP en AIJ, además de no haberse demostrado su utilidad como método diagnóstico y pronóstico en estos pacientes.

Recientemente, se ha demostrado que la presencia de anticuerpos contra proteínas citrulinadas preceden a la aparición de manifestaciones clínicas en Artritis Reumatoide. Entre las proteínas citrulinadas descritas con alta especificidad se encuentran las siguientes: colágenas tipo I y II, fibrinógeno y vimentina.



El rol de anticuerpos anti-CCP IgG se ha estudiado más a fondo en Artritis Idiopática Juvenil, con enfoque en la identificación de blancos para la citrulinación, incluso se ha estudiado la presencia de anti-fibrinógeno citrulinado, anti alfa-enolasa y anti- vimentina citrulinada como blanco de proteínas para citrulinación en AIJ para determinar su asociación con severidad de la enfermedad.

Algunos autores sugieren, que al agregar la determinación de anti-vimentina citrulinada a anti-CCP aumenta la sensibilidad para detectar Artritis Reumatoide, así como Artritis temprana indiferenciada.

Contrario a lo que sucede en Artritis Reumatoide, se conoce poco sobre los anticuerpos anti-vimentina citrulinada (anti- VC) en Artritis Idiopática Juvenil, solo algunos estudios han evaluado la prevalencia de anti-VC en suero, con resultados no consistentes.

### **III. ANTECEDENTES**

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) engloba a todas las artritis de causa desconocida de al menos seis semanas de evolución con inicio antes de los 16 años de edad<sup>1</sup>. La AIJ es por tanto, un diagnóstico clínico de exclusión, por lo que no existe ninguna prueba de laboratorio o de imagen que confirme el diagnóstico.

La AIJ ha recibido distintos nombres, entre ellos, artritis crónica juvenil en Europa<sup>2</sup> y Artritis Reumatoide Juvenil en América<sup>3</sup>. Aunque estos términos se han utilizado erróneamente como sinónimos no son equivalentes ya que engloban distintos procesos definidos mediante diferentes criterios diagnósticos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Comparación de los distintos criterios de clasificación utilizados en las artritis inflamatorias idiopáticas pediátricas

Clasificación	ACR (1977) <sup>3</sup>	EULAR (1977) <sup>2</sup>	ILAR (2001) <sup>1</sup>
Denominación	Artritis reumatoide juvenil	Artritis crónica juvenil	Artritis idiopática juvenil
Edad al inicio de la artritis	<16 años	<16 años	<16 años
Tiempo de evolución de la artritis	6 semanas	3 meses	6 semanas
Diagnóstico de exclusión	Sí	Sí	Sí
Incluye espondiloartropatías	No	Sí	Sí
Número de formas clínicas	3	6	7
Denominación formas clínicas	Sistémica	Sistémica	Sistémica
	Poliarticular	Poliarticular FR* (-)**	Poliarticular FR (-)
	-	-	Poliarticular FR (+)
	Pauciarticular	Pauciarticular	Oligoarticular
	-	-	Persistente
	-	-	Extendida
	-	Artritis psoriásica juvenil	Artritis psoriásica
	-	Espondilitis anquilosante juvenil	Artritis relacionada con entesitis
	-	Artritis asociada a EI***	-
	-	-	Artritis indiferenciada

\*FR: factor reumatoide.

\*\*La forma poliarticular FR+ se consideraba el inicio pediátrico de la artritis reumatoide del adulto y recibía la denominación de artritis reumatoide juvenil.

\*\*\*EI: enfermedad inflamatoria intestinal.

La heterogeneidad resultante dificultaba la realización de estudios multicéntricos por lo que la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) auspició en 1993 la creación de un Grupo de Trabajo de Criterios de Clasificación con el fin de emitir criterios “unificados, aceptables y aplicables internacionalmente, con el objetivo de facilitar la investigación y la atención a los pacientes.

A diferencia de clasificación anteriores, la propuesta por ILAR ha sido revisada en dos ocasiones<sup>5</sup> y validada internacionalmente en distintos países<sup>6</sup>.

La Artritis Idiopática Juvenil es un término paraguas que engloba las formas más frecuentes de artritis inflamatorias crónicas pediátricas sin que ello implique que se trate de una única enfermedad. De hecho, cada vez existe más evidencia sobre la denominación AIJ, ya que

engloba un conjunto heterogéneo de enfermedades, tanto desde el punto de vista clínico<sup>7</sup> como genético<sup>8</sup>.

La frecuencia de AIJ no se conoce con exactitud, ya que se ve modificada a nivel mundial, reflejo de la diversidad de etnicidad, susceptibilidad inmunológica y factores ambientales.

Los reportes de incidencia y prevalencia de artritis crónica en la infancia han sido realizados por Thierry et al<sup>9</sup>, con una incidencia reportada de 1.6-23/100,000 niños y prevalencia de 3.8-400/100,000.

Tanto en Europa como en Norteamérica, el tipo más frecuente de AIJ es la oligoarticular con un 50% y siendo el tipo menos frecuente AIJ Poliarticular factor reumatoide positivo.

El diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil se basa en las manifestaciones clínicas, por lo que no existe un estudio estándar de oro para esta enfermedad además de que existen pocos marcadores serológicos para apoyar el diagnóstico.

Las consecuencias devastadoras de enfermedad crónica sin tratamiento son frecuentemente encontradas en nuestra población.

Afortunadamente el curso y pronóstico de la enfermedad han mejorado al tener un diagnóstico temprano con un tratamiento efectivo.

Existe la necesidad de encontrar nuevos marcadores serológicos para seguimiento de la enfermedad, así como para determinar severidad y pronóstico de la misma<sup>12</sup>.

Desde que se encontró que un residuo citrulinado de la filagrina formaba parte esencial de los determinantes antigénicos reconocidos por ciertos anticuerpos presentes en Artritis Reumatoide en 1998, se consiguió a través de ELISA (Enzyme Linked immunoassay) detectar anticuerpos específicos para AR, los cuales llamaron anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

Desde que se desarrolló dicho anticuerpo para AR ha sido utilizado y aceptado por reumatólogos, por lo que se incluyó en los criterios para AR del Colegio Americano de Reumatología 2010<sup>24</sup>. Posteriormente, otras proteínas citrulinadas se han estudiado como blanco en Artritis Reumatoide, incluyendo anticuerpo anti-vimentina citrulinada, anti-alfa enolasa y la proteína EBNA-1 del virus Epstein-Barr<sup>25</sup>.

Al ser marcadores serológicos para Artritis Reumatoide, especialmente para diagnóstico temprano, estos anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado se han encontrado en muchos estudios como predictores del desarrollo de lesiones erosivas<sup>26</sup>.

Recientemente, existe literatura sobre el rol de anti-CCP en Artritis Idiopática Juvenil tanto para diagnóstico como para predicción de severidad y se ha encontrado que estos anticuerpos pueden ser detectados principalmente en pacientes con AIJ poliarticular factor reumatoide positivo<sup>27</sup>.

Aunque se ha encontrado utilidad de los anticuerpos citrulinados en AR, difieren en el determinante antigénico, por lo tanto, su patrón de reactividad es distinto en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil<sup>28</sup>. Desafortunadamente, se han reportado resultados inconsistentes, con una sensibilidad del 1.8% al 71.4% en pacientes con AIJ, con una especificidad de hasta 95% en pacientes con AIJ poliarticular FR positivo<sup>27</sup>.

Esta variabilidad se atribuye probablemente a los distintos tipos de AIJ (Sistémica, oligoarticular, poliarticular FR negativo, poliarticular FR positivo, psoriásica, relacionada a entesitis e indiferenciada) así como al trasfondo de etnicidad, por lo tanto el significado clínico de los anticuerpos citrulinados en AIJ es incierto<sup>29</sup>.

Es necesario explorar la determinación de niveles de anticuerpos citrulinados (anti-CCP y anti-VC) en nuestra población con AIJ para posteriormente investigar sobre su utilidad tanto en diagnóstico como en predicción de severidad de la enfermedad.

#### **IV. MARCO TEÓRICO**

Existe evidencia científica en Artritis Idiopática Juvenil, en donde se reporta que al tener un tratamiento temprano conlleva a un menor daño articular y mejor pronóstico<sup>10</sup>. Los estudios serológicos que se utilizan frecuentemente para determinar severidad de la enfermedad son limitados.

El factor reumatoide (IgM) se encuentra esporádicamente en niños con AIJ, más frecuente en niños con AIJ de tipo poliarticular<sup>1</sup>. Los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) se han establecido como una herramienta diagnóstica en adultos con Artritis Reumatoide con una especificidad de 98%, estos anticuerpos pueden detectar AR en hasta 80% en pacientes con factor reumatoide negativo<sup>11-18</sup>.

Los anticuerpos anti-CCP se incluyeron en el Colegio Americano de Reumatología como asociación a mal pronóstico y severidad de la enfermedad en pacientes con AIJ poliarticular. En la actualidad existe un mayor entendimiento sobre el uso de anti-CCP en pacientes con AR y AIJ, por lo que se han realizado diversos estudios sobre otras proteínas citrulinadas (alfa vimentina citrulinada, fibrinógeno citrulinado y alfa enolasa)<sup>13-16</sup>.

Existen pocos estudios sobre la determinación de niveles de anticuerpos anti-vimentina citrulinada en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil<sup>19-23</sup>, con resultados controversiales.

Por lo anterior, es de utilidad conocer los niveles de anticuerpos como anti-CCP y anti-VC en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil con el objetivo de en un segundo estudio determinar correlación de niveles de dichos anticuerpos con severidad y pronóstico de la enfermedad.

#### **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Artritis Idiopática Juvenil es la enfermedad reumática más común en la infancia, siendo esta, una causa frecuente de incapacidad para realizar las actividades diarias. Existe

evidencia de la relación que existe entre una intervención terapéutica temprana y la disminución de daño articular además de mejor pronóstico y calidad de vida.

Se han reportado estudios sobre la detección de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y anti vimentina citrulinada en Artritis Idiopática Juvenil como factor pronóstico, motivo por el cual se decide investigar niveles de dichos anticuerpos en una población de pacientes con AIJ, así como su asociación con severidad de la enfermedad.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los niveles de anticuerpos anti- vimentina citrulinada y anti-péptido cíclico citrulinado en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en México?

## **VII. JUSTIFICACIÓN**

La Artritis Idiopática Juvenil afecta de 80 a 90% menores de 16 años de edad por cada 100 mil niños a nivel mundial. Esta enfermedad ocupa el primer lugar de la consulta de Reumatología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Al ser un padecimiento crónico, el paciente difícilmente presentará una remisión total de la enfermedad, regularmente la artritis cursa con periodos de remisión y exacerbación.

El pronóstico de los pacientes con AIJ es reservado, intervienen factores como la edad de inicio, entre más temprana aparezca más agresiva para el menor. Otros rubros a considerar son el diagnóstico oportuno, el comienzo del tratamiento y el inicio de la rehabilitación.

Por lo que es de gran utilidad contar con determinación de niveles de anti-CCP y anti-VM en nuestra población pediátrica con Artritis Idiopática Juvenil para en un segundo estudio valorar estas proteínas como herramienta para establecer conocer el grado de agresividad de la enfermedad y así poder ofrecer tratamiento oportuno con el

objetivo de lograr una tasa de remisión temprana, así como la disminución de complicaciones.

## **VIII. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

1. Determinar los niveles de anticuerpos anti-CCP y anticuerpos anti- vimentina citrulinada en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de la Clínica de Reumatología de Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en nuestro centro de Reumatología Pediátrica.
2. Comparar los niveles de proteínas citrulinadas en pacientes con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil y en pacientes sanos.
3. Correlacionar niveles de anti-CCP y anti- vimentina citrulinada con las diferentes variables en estudio.

## **IX. HIPÓTESIS**

Los niveles de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y anti-vimentina citrulinada se encuentran elevados en pacientes mexicanos con Artritis Idiopática Juvenil.

## **X. MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

- a) Es un estudio observacional, analítico y transversal.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

- b) Pacientes de 0 a 16 años con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil con base en los criterios ILAR, que asistan a la consulta externa de Reumatología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez que acudan dentro del periodo del 1 al 25 de junio.
- c) Los pacientes acudirán a la institución y el estudio se realizará en una sola visita:

- d) Se les realizará Exploración física (peso, talla, signos vitales)
- e) Registro de medicamento
- f) Cálculo de actividad de la enfermedad JADAS-71 por sus siglas en inglés Juvenile Arthritis Disease Activity Score.
- g) Toma de anti-CCP y anti-VC en visita única (constará de la toma de 2ml de sangre a través de una punción venosa).

## **XI. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes entre 0 y 16 años de edad con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil con base en los criterios ILAR (International League of Associations for Rheumatology)<sup>30</sup>.
2. Pacientes que pertenezcan a la clínica de Artritis Idiopática Juvenil del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
3. Pacientes con acepten por escrito al para participar en el estudio (Firma de carta de consentimiento informado y asentimiento informado).

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil que cursen además con datos de otra enfermedad autoinmune (Enfermedad Mixta de Tejido Conectivo o Sobreposición).
2. Pacientes sin expediente completo.
3. Pacientes que no acepten firmar carta de consentimiento y asentimiento informado.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes con muestra insuficiente para procesar anti-CCP y anti-VC.



## XII. PROCEDIMIENTO

1. Se explicará detalladamente el procedimiento de toma de muestra sanguínea periférica al paciente y familiar.
2. Previa asepsia y antisepsia se coloca el brazo hiperextendido y se selecciona la vena por palpación en el área ante cubital.
3. Se extraerán 2ml de sangre periférica.
4. Una vez obtenidas las muestras sanguíneas será almacenada a  $-20^{\circ}$  C hasta el procesamiento para su estudio.
5. **Se realizará por ELISA para anti-CCP (PCC3 IgG ELISA):** Se determinarán empleando un equipo comercial cuantitativo de tercera generación (Quanta Lite, INOVA Diagnostics. San Diego, USA) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Descrita brevemente, los pozos de la placa de ELISA están recubiertos con péptidos citrulinados de tercera generación, los cuales se pondrán en contacto con las muestras diluidas (1:100). Todos los lavados se realizarán con PBS-Tween. Los resultados serán derivados de una curva estándar experimental (0-250 Unidades). Todos los ensayos serán procesados en un equipo automatizado (DSX System; DYNEX Technologies).
6. **Se realizará por ELISA para anti-VC (IgG-ELISA):** Se determinarán empleando un equipo comercial cuantitativo (Anti-MCV Orgentec Diagnostika, Mainz Germany) de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Descrita de manera breve, los pozos de la placa de ELISA están sensibilizados con vimentina mutada citrulinada altamente purificada, los cuales se pondrán en contacto con las muestras diluidas (1:100). Todos los lavados se realizarán con PBS-Tween. Los resultados serán derivados de una curva estándar experimental (0-1000 U/mL). Todos los ensayos serán procesados en un equipo automatizado (DSX System; DYNEX Technologies).

## XIII. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará un estudio piloto con los pacientes que logren reclutarse en el tiempo establecido ya que en la literatura mundial revisada no se encuentran datos para poder realizar un cálculo de tamaño de muestra, sin embargo, por el grupo de población con que contamos se estima que se puedan reclutar un total de 60 pacientes.

#### **XIV. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El proyecto se apega a las recomendaciones internacionales para Investigación en seres humanos, así como al Reglamento de Investigación en Seres Humanos de la Ley General de Salud. Es un estudio con riesgo mayor al mínimo, se someterá al Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad de nuestra institución; una vez aprobado se realizará firma de consentimiento informado y en los casos que se requiera, asentimiento del menor.

Los investigadores participantes son especialistas en Reumatología Pediátrica y biología molecular, los cuales están debidamente capacitados para desarrollar la investigación.

En el estudio solo participarán los pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado por escrito, los pacientes o sus familiares conservarán copia del mismo y se ha mantenido la disponibilidad para atender sus dudas o preguntas en el momento que lo requieran.

Los resultados obtenidos impactarán directamente en el paciente y al no ofrecer efectos adversos mayores, se cumple criterio de beneficencia.

La información proporcionada por el paciente y sus familiares será de manejo exclusivo de los investigadores y se mantendrá en reserva en el expediente clínico y formatos de recolección de datos del estudio.

Los resultados serán analizados de manera grupal, no caso por caso, por lo que no se publicarán resultados individuales sino el comportamiento de grupos de acuerdo a los resultados obtenidos.

El protocolo de investigación se encuentra siendo sometido por el Comité de Ética de nuestra institución.

#### **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

Las muestras serán tomadas en Laboratorio Clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez, a cargo de los investigadores del proyecto.

Los procedimientos a los que serán sometidos los pacientes (toma de muestra sanguínea), se considera de riesgo mínimo, con un nivel de bioseguridad 2 (BSL-2). Para la manipulación tanto del material biológico como de los reactivos que se emplearán durante el desarrollo del proyecto será necesario utilizar de manera permanente elementos de protección personal: bata, guantes y en algunos casos, protectores como cubrebocas o lentes, mantenidos en buenas condiciones de higiene, además de contar con barreras secundarias, tales como piletas para lavado de manos e instalaciones de descontaminación de desechos a fin de reducir la contaminación potencial del medio ambiente.

La cantidad de la muestra sanguínea no será mayor al límite establecido por el Reglamento de Investigación en Seres Humanos de la Ley General de Salud.

Se considera un volumen total de sangre de 2ml, de donde se obtendrá 1 ml de suero sanguíneo.

Los desechos generados a partir de las muestras biológicas serán contenidos dentro de un recipiente rojo, específicamente para líquidos. Las puntas para micropipetas, tubos, gasas y algodón, entre otros materiales que estarán en contacto con el material biológico, se depositarán en un contenedor especialmente para desechos sólidos. En el caso de los desechos punzocortantes se colocarán en un solo recipiente rojo destinado para ese fin. Cada contenedor se encontrará debidamente etiquetado. En cuanto al otro tipo de desechos no biológicos empleados para el trabajo de laboratorio, se depositarán en un recipiente destinado a este tipo de productos. Cada contenedor se encontrará debidamente etiquetado. En cuanto a otro tipo de desechos no biológicos empleados para el trabajo de laboratorio se depositarán en un recipiente destinado a este tipo de productos, el departamento de control del medio ambiente será el encargado de la disposición final.

Los lugares de procesamiento de las muestras serán en el Laboratorio de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Con base en DGTR por sus siglas en inglés Dangerous Goods Training Requirements la muestra biológica se considera UN3373 categoría B ya que son muestras transportadas con propósito de investigación. Para el transporte de muestra de suero congelado (1ml), el

cual se encontrará a  $-20^{\circ}\text{C}$  en congelador LG® 94-00347 en oficina de Reumatología (Edificio Federico Gómez, 3er piso) se colocará suero sanguíneo en criotubo (contenedor primario), el cual se deposita en bolsa de recolección de espécimen la cual contiene un material absorbente (contenedor secundario). Las muestras serán transportadas en una hielera material hielo seco el cual será relleno con 2kg de hielo, el servicio de transporte será MARKEN® (se anexa licencia vigente).

La Dra. Talía Díaz Prieto se encargará de enviar las muestras desde el Hospital Infantil de México Federico Gómez, así mismo estas serán recibidas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el Laboratorio de Inmunología y Reumatología por el Dr. Carlos Núñez Álvarez.

## **XV. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

1. Para las variables nominales se utilizará frecuencias y porcentajes.
2. Para las variables numéricas se utilizará media y desviación estándar.
3. Prueba chi cuadrada para las diferencias estudiadas de las variables numéricas.
4. Prueba de coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la correlación entre las diferentes variables.

### **DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**

#### **Variable dependiente:**

1. Artritis Idiopática Juvenil: Definición conceptual: Enfermedad de artritis crónica durante por lo menos 6 semanas, en pacientes menores de 16 años de edad. Definición operacional: AIJ diagnosticada por clínica. Escala de medición: Nominal.

#### **Variable independiente:**

1. Niveles de anti-CCP y anti-VC: Definición operacional: niveles en sangre de anti-CCP y anti-VC: El valor de corte para la positividad anti-CCP recomendado por el protocolo del fabricante fue  $\geq 5$  RU /mL y para anti-MCV  $\geq 20$  RU /mL. Escala cuantitativa numérica y continua.

#### **Variables confusoras**

1. Edad: Definición operacional: edad al momento del inicio del estudio en meses y años cumplidos. Escala cuantitativa continua
2. Género: Definición operacional: características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer. Escala: cualitativa dicotómica
3. Tipo de tratamiento: Definición operacional. Tratamiento estandarizado. Escala cualitativa nominal dicotómica.

## **XVI. RESULTADOS**

### **ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

#### **Características clínicas**

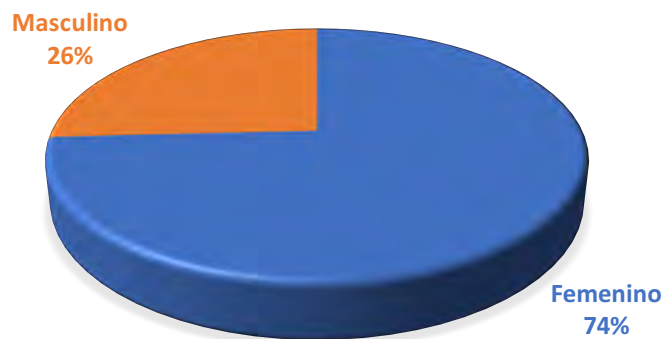
Sobre el análisis descriptivo (**Tabla 1**) en este estudio se encontraron 62 pacientes que completaron los criterios de inclusión **n=62**, se evaluaron los expedientes de los pacientes que acudieron al Hospital Infantil de México “Federico Gómez” al servicio de Reumatología Pediátrica en el periodo comprendido del 1 al 25 de Junio 2017 con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) con base en los criterios de la ILAR (International League of Associations for Rheumatology) con previa autorización por escrito para participar en el estudio con firma de carta de consentimiento informado y asentimiento informado en aquellos pacientes mayores de 7 años de edad.

No se incluyeron en el estudio, aquellos pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Sobreposición o Enfermedad Mixta de Tejido Conectivo, pacientes sin expediente clínico completo y aquellos pacientes sin autorización para participar en el estudio, se eliminaron los pacientes con muestra sanguínea insuficiente para procesar anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado y anti-vimentina citrulinada.

De los 62 pacientes que completaron los criterios de inclusión, se encontró una frecuencia en el sexo femenino de **n= 46**, con predominio de este en una relación 2.8:1 con el sexo masculino, coincidiendo nuestra población en estudio con la literatura reportada a nivel mundial.

En la **figura 1** se muestra esta proporción y su porcentaje según el sexo de los pacientes. La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 10.9 años (rango mínimo de 1 – 16 años) y una mediana de 11 años, de acuerdo a la literatura la población de estudio coincide con la edad de presentación más frecuente.

### FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN SEGÚN EL SEXO

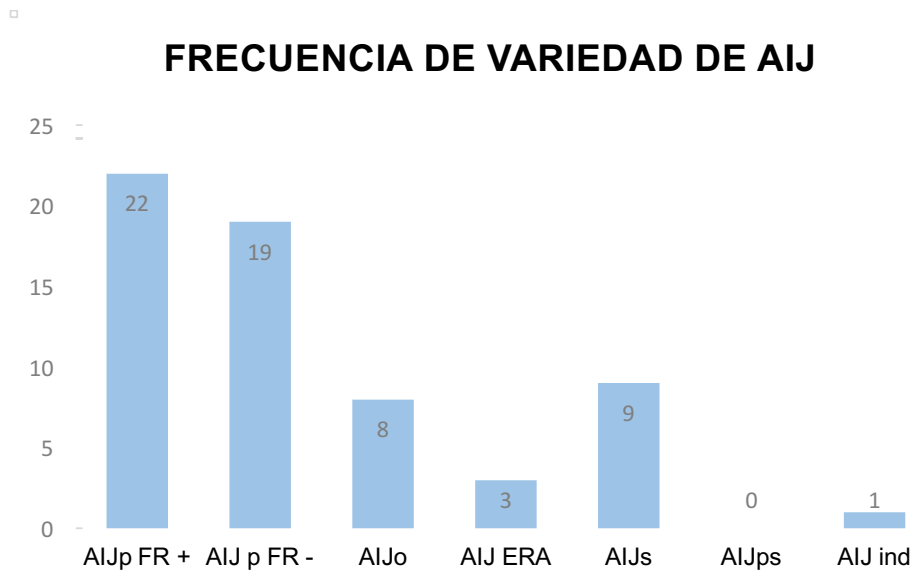


**Figura 1: Frecuencia de presentación según el sexo.**

**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil".

En la **Figura 2**, se describe la población estudiada en donde se encontró mayor frecuencia de Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular Factor Reumatoide (FR) positivo **n=22 (35%)**, AIJ Poliarticular Factor Reumatoide negativo **n=19 (30.6%)**, AIJ Sistémica **n=9 (14.5%)**, AIJ Oligoarticular **n=8 (13%)**, AIJ ERA **n=3 (4.8%)**, AIJ indiferenciada **n=1 (1.6%)**, AIJ Psoriática **n=0**.

Distinto a lo reportado en la literatura mundial, puesto que la variedad más frecuente descrita es la Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular y la menos frecuente la AIJ Poliarticular Factor Reumatoide Positivo.



**Figura 2: Gráfica de frecuencia de variedad de AIJ.**

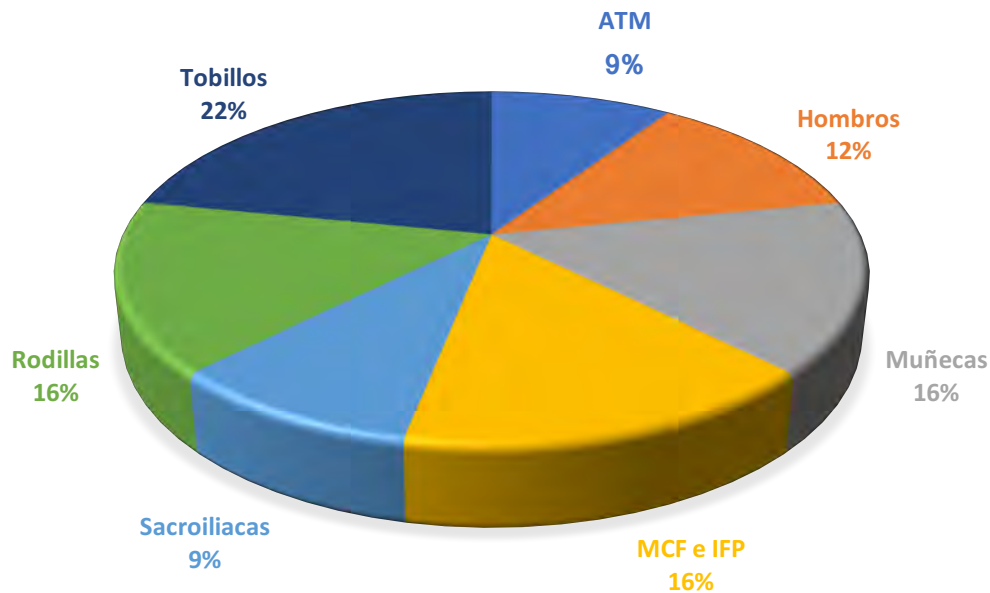
**Fuente:** Hoja de recolección de datos “Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil”.

*AIJp FR +:* Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular factor reumatoide positivo, *AIJp FR - :* Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular factor reumatoide negativo, *AIJo:* Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular, *AIJ ERA:* Artritis Idiopática Juvenil relacionada a entesitis, *AIJs:* Artritis Idiopática Juvenil Sistémica, *AIJps:* Artritis Idiopática Juvenil Psoriática, *AIJ ind:* Artritis Idiopática Juvenil Indiferenciada.

El estudio descriptivo (**Figura 3**) del tiempo de evolución del inicio de la sintomatología, mostró al diagnóstico una media de tiempo de inicio de la sintomatología de 10.4 meses (rango 1.5-72 meses), con una mediana de 6 meses.

Sobre las características clínicas que se encontraron en los pacientes al momento del diagnóstico, en cuanto a la presencia de artritis, se encontró en **n=23 (37%)**, muñecas **n=10 (16.1%)**, tobillos **n=7 (11.2%)**, rodillas **n=5 (8%)**, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales **n=5 (8%)**, hombros **n=4 (6.4%)**, temporomandibular **n=3 (4.8%)**, sacroiliacas **n=3 (4.8%)**.

## ARTICULACIONES AFECTADAS AL MOMENTO DEL ESTUDIO



**Figura 3: Articulaciones afectadas al momento del diagnóstico.**

**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil".

*ATM:* Articulación temporomandibular, *MCF:* Metacarpofalángicas, *IFP:* Interfalángicas proximales.

Algunas de las otras variables analizadas fueron manifestaciones clínicas en otro nivel, como fiebre, exantema, linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia o entesitis, sin embargo, al momento de la revisión y toma de muestra solo 1 paciente con diagnóstico de AIJ relacionada con entesitis presentó inflamación en sitio de entesis.

<b>N</b>	<b>Pacientes con AIJ - 62</b>	<b>Grupo control - 27</b>
Femenino/masculino n (%)	46/16 (74/26)	16/11 (65/35)
Promedio edad (años)	10.9	10.2
Variedad AIJ		
Sistémica – n (%)	9 (14.5)	-
Poliarticular FR positivo – n (%)	22 (35)	-
Poliarticular FR negativo – n (%)	19 (30.6)	-
Oligoarticular	8 (13)	-
Relacionada a entesitis	3 (4.8)	-
Psoriática	0	-
Indiferenciada	1(1.6)	-
Tiempo de inicio (meses)	6	-

**Tabla 1: Características de población estudiada**

**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil".



### **Características de laboratorio y gabinete**

Al momento del diagnóstico se observó una media del valor de velocidad de sedimentación globular (VSG) de 15mm/h (rango 0-42mm/h). La proteína C reactiva 0.77mg/dl (rango <0.33-12.9mg/dl).

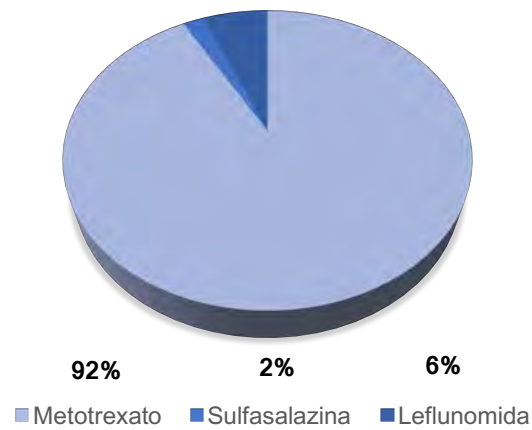
Se realizó determinación de anticuerpos antinucleares mediante la técnica de inmunofluorescencia en **n=57 (92%)**, el **n=41 (66.1%)** de estos reportó un resultado positivo. Debido a que la mayor proporción de la población cuenta con diagnóstico de AIJp FR positivo, esta fue la variedad con mayor determinación de anticuerpos antinucleares positivos.

### **Tratamiento**

Dentro del tratamiento (**Figura 4**) se observó que el **79%** se encontraba bajo tratamiento con terapia FARME no biológica, de los cuales **n=45 (72.5%)** se encontraba en tratamiento con metotrexato, leflunomida **n=3 (4.8%)** y sulfasalazina **n=1 (1.6%)** y **n=8 (13%)** con doble terapia FARME (metotrexato + sulfasalazina/leflunomida). Existen algunos pacientes bajo tratamiento con terapia FARME biológica (**Figura 5**).

Terapia FARME biológica: Etanercept **19,3% (n=12)**, Tocilizumab **6% (n=4)**, Certolizumab **6% (n=4)**, Golimumab **3.2% (n=2)**, Adalimumab **1.6% (n=1)**.

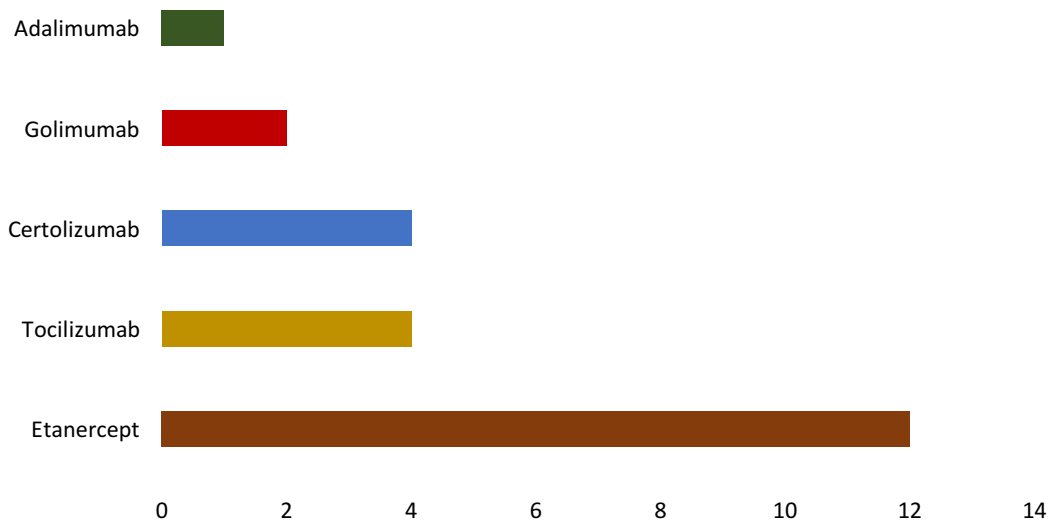
## FRECUENCIA DE TERAPIA FARME



**Figura 4: Frecuencia de terapia FARME**

**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil".  
*FARME:* Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

## FRECUENCIA DE TERAPIA FARME BIOLÓGICA



**Figura 5: Frecuencia de terapia FARME biológica.**

**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil".  
*FARME:* Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.



**Figura 6: Cuestionario de calidad de vida (“CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire”**

**Fuente:** Hoja de recolección de datos “Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil”.

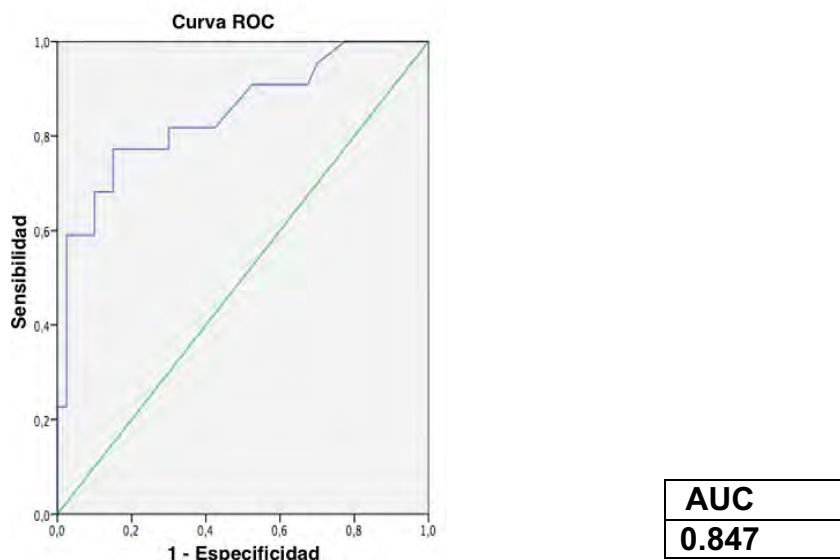
El cuestionario de calidad de vida (**Figura 6, CHAQ**) utilizado en Artritis Idiopática Juvenil, evalúa principalmente 8 áreas: a) Vestirse y asearse, b) Levantarse, c) Comer, d) Caminar, e) Higiene personal, f) Destreza, g) Prensión, h) actividades. Debido a que los pacientes con AIJp FR positivo cuentan con mayor discapacidad para realizar sus actividades diarias, ya que es más severa y erosiva este tipo de AIJ se esperaba que contara con un puntaje mayor que el resto de los tipos de AIJ, sin embargo, se encontró, que en nuestra población, los pacientes con AIJp FR negativo cuenta con mayor puntaje de CHAQ.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó análisis de curvas de ROC para determinar el punto de corte de una escala continua en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, con capacidad para diferenciar sujetos sanos versus sujetos enfermos. Se evaluaron los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular FR positivo y negativo.

Se encontró un área bajo la curva de **0.847 (Figura 7)** lo que con un valor de corte de **1.05U** traduce una sensibilidad de **95%** y una especificidad de **70%** para AIJp FR positivo.

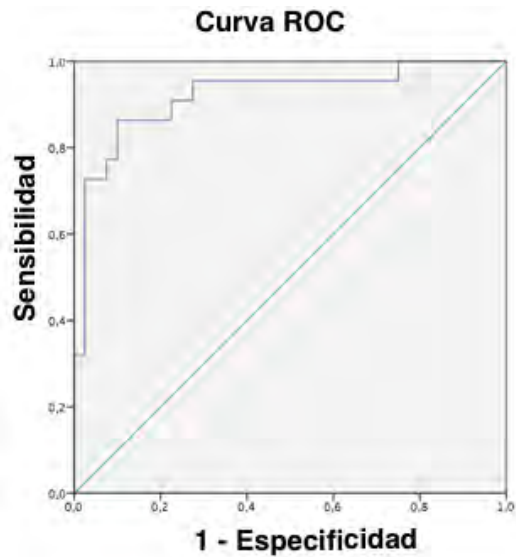


**Figura 7: Curva ROC-AUC para anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.**

**Fuente:** Hoja de recolección de datos “Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil”.

AUC: Área bajo la curva.

Posteriormente se analizó con curva de ROC los anticuerpos anti-vimentina en pacientes con AIJ, obteniendo un área bajo la curva de **0.920**, con un valor de **11.2U/ml**, lo que traduce una sensibilidad de **95%** con especificidad de **75%**. (**Figura 8**).



<b>AUC</b>
<b>0.920</b>

**Figura 8: Curva ROC-AUC para anticuerpos anti-vimentina citrulinada.**

**Fuente:** Hoja de recolección de datos “Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil”.  
**AUC:** Área bajo la curva.

#### **DIFERENCIA DE MEDIAS**

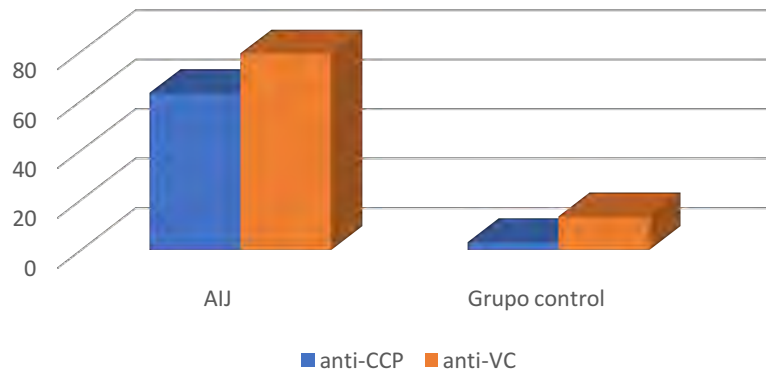
Existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de media entre ambos grupos (AIJ y pacientes sanos) con **<p0.05**.

**Tabla 2: Concentración promedio de anti-CCP y anti-VC en suero de pacientes con AIJ y grupo control**

	<b>AIJ (n=62)</b>	<b>Grupo control (n=27)</b>
<b>Anti-VC</b>		
<b>Media (U/ml)</b>	<b>79.3</b>	<b>13.2</b>
Valor de corte $\geq 17.3$ U/ml		
<b>Anti-CCP</b>	<b>63.3</b>	<b>3.1</b>
<b>Media (U)</b>		
Valor de corte $\geq 4.3$ U/ml		

**Fuente:** Hoja de recolección de datos “Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil”.

## MEDIA DE VALORES DE ANTI-CCP Y ANTI-VC



**Figura 9: Gráfico de media de valores de anti-CCP y anti-VC en pacientes con AIJ y grupo control.**

**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil".

### COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN

La correlación entre variables se realizó mediante la prueba de Spearman, la cual se muestra en la **Tabla 3**, dando énfasis a la correlación de las variables en estudio con la presencia de anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado.

	Correlación	Tipo AIJ	Grupo	AntiCCP	Anti-VC
Tipo AIJ	Coeficiente de correlación (2 colas) N	1000 62	. 62	0.147 0.256 62	0.105 0.418 62
Grupo	Coeficiente de correlación (2 colas) N	. 62	1000 89	0.404 0.000 89	0.111 0.364 69
Anti-CCP	Coeficiente de correlación (2 colas) N	0.147 0.256 62	0.404 0 89	1000 . 89	0.666 000 69
Anti-VC	Coeficiente de correlación (2 colas) N	0.105 0.418 62	0.111 0.364 69	0.666 0 69	1000 . 69

**Tabla 3: Prueba de correlación entre variables.**

**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Determinación De Niveles De Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado Y Anti-Vimentina Citrulinada En Pacientes Mexicanos Con Artritis Idiopática Juvenil".

## **XVII. DISCUSIÓN**

Con los nuevos avances terapéuticos para Artritis Idiopática Juvenil es prioritario establecer el diagnóstico de manera temprana para prevenir daño articular irreversible<sup>1</sup>. Aunque el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil se basa en criterios clínicos de la ILAR<sup>2</sup>, sin embargo, esta clasificación está próxima a modificarse por lo que sería de gran utilidad contar con marcadores que permitan diagnosticar esta patología de manera temprana.

Los anticuerpos anti-vimentina citrulinada han sido recomendados por algunos autores al ser comparables a los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado como marcador diagnóstico en Artritis Reumatoide<sup>11</sup>. Existen algunos estudios sobre el significado de los anticuerpos anti-vimentina citrulinada en Artritis Idiopática Juvenil<sup>23</sup>. Previo a estudiar la utilidad de estos anticuerpos (anti-VC y anti-CCP) es necesario conocer los niveles séricos en la población pediátrica mexicana. No existen estudios en nuestro país sobre niveles de anti-vimentina citrulinada y anti-péptido cíclico citrulinado en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

En el presente estudio se estudió los niveles de anti-VC y anti-CCP en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de la Clínica de Reumatología Pediátrica del Hospital Infantil de México, en quienes se reportó valor de corte de anti-CCP de  $\geq 4.3\text{U/ml}$  y de anti-VC  $\geq 17.3\text{RU/ml}$ , estos niveles con sensibilidad de 77% y especificidad de 85% para anti-CCP y sensibilidad de 85% y especificidad de 90% para anti-VC.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas pueden diferir entre estudios debido a la utilización de diferentes poblaciones de pacientes, controles, tipos de ensayos, técnicas y puntos de corte<sup>31</sup>.

A pesar de la alta especificidad reportada de los anti-CCP, hay reportes de positividad en distintas enfermedades reumatológicas como Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren, artritis psoriásica, esclerosis sistémica, artritis idiopática juvenil o miopatía inflamatoria, sin embargo, generalmente a títulos bajos.

Una de las ventajas del presente estudio es que se determinan los niveles de anti-CCP y anti-VC en población mexicana pediátrica con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil, lo

que permite realizar un segundo estudio para determinar su utilidad como utilidad diagnóstica además de su relación con severidad de la enfermedad.

## **XVIII. CONCLUSIÓN**

Los resultados de nuestro estudio indican:

- El tipo más frecuente de AIJ en nuestra población es AIJ Poliarticular FR positivo y el menos frecuente AIJ Oligoarticular, contrario a lo reportado en la literatura mundial.
- Los niveles de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y anti-vimentina citrulinada se encuentran elevados en pacientes mexicanos con Artritis Idiopática Juvenil.
- Los niveles de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y anti-vimentina citrulinada cuentan con alta sensibilidad y especificidad para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

## **XIX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- Debido a que se trata de un estudio transversal se cuenta con una toma única de muestra sanguínea, siendo ideal que se tratara de un estudio prospectivo.
- Se cuenta con población de AIJ heterogénea, por lo que se planea incluir pacientes para obtener muestra homogénea y realizar cálculo de sensibilidad y especificidad en cada tipo de AIJ.
- No se cuenta con determinación de niveles de anti-CCP y anti-VC en otras enfermedades reumáticas como Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis sistémica, Miopatía inflamatoria o Enfermedad de Sjögren.
- No se evalúa la relación de anti-CCP y anti-VC con severidad y afección radiográfica.



## XX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha de inicio: (mes/año)	BIMESTRE											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Feb 17	Mar 17	Abr 17	May 17	Jun 17	Jul 17						
ACTIVIDAD												
Obtención de insumos	x											
Estandarización de técnica	x											
Inclusión de pacientes		x	x									
Realización de estudios			x									
Análisis de los estudios				x								
Presentación de resultados					x							
Elaboración de manuscritos					x							
Publicación						x						

## XXI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31: 390-2.
2. European League Against Rheumatism EULAR Bulletin No. 4: Nomenclature and classification of arthritis in children. Basel: National Zeitung AG; 1977.

3. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, *et al.* Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 1977;20(suppl 2):195-9.
4. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol.* 1995;22:1566-9.
5. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, *et al.* Revision of the proposed classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998;25:1991-4.
6. Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of revised (Edmonton 2001) ILAR classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis in Spanish children. *J Rheumatol.* 2005; 32:559-61.
7. Ravelo A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, *et al.* Patients with antinuclear antibody-positive Juvenile Idiopathic Arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:826-32.
8. Thomas E, Barrett JH, Donn RP, Thomson W, Southwood TR. Subtyping of Juvenile Idiopathic Arthritis using latent class analysis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1496-503.
9. S. Thierry, B. Fautrel, L. Lemelle. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis. A systemic review, *Joint Bone Spine* 81 (2014), 112-117.
10. Martini A, Lovell DJ (2010) Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 69:1260–1263
11. Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, Lubberts E (2010) Does anti- mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 69(2):337–344
12. Kuna AT (2012) Mutated citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 413(1–2):66–73
13. Turesson C, Mathsson L, Jacobsson LT, Sturfelt G, Rönnelid J (2013) Antibodies to modified citrullinated vimentin are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 72(12):2047–2048
14. Nicaise-Roland P, Nogueira L, Demattei C, de Chaisemartin L, Rincheval N, Cornillet M, *et al.* (2013) Autoantibodies to citrullinated fibrinogen compared with anti-MCV and anti-CCP2 antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis at an early stage: data from the French ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 72(3):357–362
15. Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, Smirnov AV, Cherkasova MV, Nasonov

- EL. The relationship of antibodies to modified citrullinated vimentin and markers of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatol* 2014;2014: 464585.
16. Derganova O, Martinez-Gamboa L, Egerer K, Bang H, Fredenhagen G, Roggenbuck D, et al. (2014) Selected cyclic citrullinated peptides derived from the sequence of mutated and citrullinated vimentin (MCV) are targeted by different antibodies subclasses in patients with rheumatoid arthritis in Russian patients. *Clin Exp Rheumatol* 32(5):622–629
  17. Díaz-Toscano ML, Olivas-Flores EM, Zavaleta-Muñiz SA, Gamez- Nava JI, Cardona-Muñoz EG, Ponce-Guarneros M, et al. (2014) Comparison of two assays to determine anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis in relation to other chronic inflammatory rheumatic diseases: assaying anti-modified citrullinated vimentin antibodies adds value to second-generation anti- citrullinated cyclic peptides testing. *Biomed Res Int* 2014:198198
  18. Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez- Bonilla GE, Del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, et al. Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: associations with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 28 (5):800.
  19. Guseinova D, Lazareva A, Shantere R, Berzinja D, Rasnachs O, Stanevicha V (2008) The value of antibodies against mutated citrullinated vimentin in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 6(Suppl 1):P67
  20. Kuna AT, Lamot L, Miler M, Harjacek M, Simundic AM, Vrkic N (2009) Antibodies to mutated citrullinated vimentin and antibodies to cyclic citrullinated peptides in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Chem Lab Med* 47(12):1525–1530
  21. Morbach H, Dannecker H, Kerkau T, Girschick HJ (2010) Prevalence of antibodies against mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptide in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 28(5):800
  22. Gilliam BE, Chauhan AK, Moore TL (2013) Evaluation of anti- citrullinated type II collagen and anti-citrullinated vimentin anti- bodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 11(1):31
  23. Lipinska J, Lipinska S, Kasielski M. Anti-MCV, and anti-CCP antibodies – diagnostic and prognosis and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). 2016, Volume 35, pp 2699–2706
  24. Aletha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62:2569-2581.
  25. Bizarro N, Tonutti E, Tozzoli R. Analytical and diagnostic characteristics of 11 2nd-

and 3-rd generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins. (2010) Clin. Chem. 53: 1527-1533.

26. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjöberg O. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. Arthritis Rheum. (2008), 58: 36-45.
27. Avcin T, Cimaz R, Falcini F. prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 61:608-611.
28. Pang S.Y, Liu H.Y. Diagnostic performance of anti-citrullinated protein antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Genet Mol Res 2016,13:15 (2).
29. Wang Y, Pei F, Wanf X. Meta-Analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody for Juvenile Idiopathic Arthritis, 2015: 74 (10):911-8.
30. R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners, et al., International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis, second revision, Edmonton, 2001, J. Rheumatol. 31 (2004) 390–392.
31. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2007;146:797–808.

## **XXII. ANEXOS**

### **FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

- Nombre
- Edad
- Género
- Registro
- Tipo de AIJ
- Tiempo de evolución previo al diagnóstico
- Fecha del diagnóstico
- Artritis
- Fiebre
- Entesitis
- Linfadenopatía

- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Exantema
- Uveítis
- PCR
- VSG
- Anticuerpos antinucleares
- Patrón de anticuerpos antinucleares
- Factor reumatoide
- HLA-B27
- Anti-CCP
- AINE
- Doble FARME
- FARME y dosis
- Biológico y dosis
- CHAQ
- Escala valoración del médico
- Escala visual análoga (paciente)
- Escala de actividades diarias (madre/padre)
- Antecedente de mal apego al tratamiento
- Motivo de mal apego al tratamiento
- Niveles de anti-CCP
- Niveles de anti-VM

## ABREVIATURAS

<b>AIJ</b>	Artritis Idiopática Juvenil
<b>FR</b>	Factor reumatoide
<b>ANA</b>	Anticuerpos antinucleares
<b>Anti-CCP</b>	Anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado
<b>Anti-VC</b>	Anticuerpo anti- vimentina citrulinada
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular

<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>IgM</b>	Inmunoglobulina M
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>FARME</b>	Fármaco antireumático modificador de la enfermedad
<b>AR</b>	Artritis Reumatoide
<b>ILAR</b>	International League Association Rheumatology
<b>HIMFG</b>	Hospital Infantil de México Federico Gómez