



Anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo y actividad clínica en pacientes cubanos con artritis reumatoide

Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and clinical activity in Cuban patients with rheumatoid arthritis

Goitybell Martínez Téllez^{1*} , Barbara Torres Rives¹ , Vicky Sánchez Rodríguez¹ 

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

*Autor para la correspondencia: goity@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Martínez Téllez G, Torres Rives B, Sánchez Rodríguez V. Anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo y actividad clínica en pacientes cubanos con artritis reumatoide. Rev haban cienc méd [Internet]. 2021 [citado]; 20(5):e3924. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3924>

Recibido: 19 de Enero del año 2021
Aprobado: 4 de Julio del año 2021

RESUMEN

Introducción: Los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo se detectan normalmente en pacientes con vasculitis. Aunque estos anticuerpos pueden estar presentes en un amplio número de enfermedades asociadas a estados inflamatorios y autoinmunes, como la artritis reumatoide, no se ha demostrado su significado clínico.

Objetivo: evaluar la utilidad de diferentes especificidades antigénicas de los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo para medir la actividad clínica en pacientes cubanos con artritis reumatoide.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal con 77 pacientes cubanos con artritis reumatoide. Se determinaron la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, el indicador clínico de actividad de la enfermedad, los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas, el factor reumatoide y los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo frente a diferentes especificidades antigénicas.

Resultados: La mayor cantidad de pacientes con actividad clínica elevada (> 5,1) pertenecieron al grupo de pacientes positivos de anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo ($p=0,0364$). Los pacientes con anticuerpos anti-lactoferrina tuvieron mayores valores de actividad clínica ($p=0,0304$). Mediante análisis multivariado se demostró la influencia de la positividad de anticuerpos anti-lisozima ($p=0,0391$), de la positividad doble de los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas y anti-lactoferrina ($p=0,0282$), así como de la doble positividad de los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas y anti-elastina ($p=0,0182$) en la actividad clínica.

Conclusión: La presencia de anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo que reconocen las especificidades antigénicas lisozima, lactoferrina y elastina se relacionan con mayor actividad clínica en pacientes con artritis reumatoide.

Palabras claves:

anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo, artritis reumatoide, actividad clínica.

ABSTRACT

Introduction: Antibodies against neutrophil cytoplasm are normally detected in patients with vasculitis. Although these antibodies can be present in a wide number of diseases associated with inflammatory and autoimmune conditions such as rheumatoid arthritis, their clinical significance has not been demonstrated.

Objective: To evaluate the usefulness of different antigenic specificities of antibodies against neutrophil cytoplasm to measure the clinical activity in Cuban patients with rheumatoid arthritis.

Material and Methods: A cross-sectional study was conducted on 77 Cuban patients with rheumatoid arthritis. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, the clinical indicator of disease activity, anti-citrullinated protein antibodies, rheumatoid factor, and antibodies against neutrophil cytoplasm against different specificities were determined.

Results: The largest number of patients with elevated disease activity (> 5.1) belonged to the group of antibodies against neutrophil cytoplasm positive patients ($p=0.0364$). Patients with anti-lactoferrin antibodies had higher disease activity values ($p=0.0304$). Through multivariate analysis, the influence of positive anti-lysozyme antibodies ($p=0.0391$), of double positivity of anti-citrullinated protein and anti-lactoferrin antibodies ($p=0.0282$), as well as that of double positivity of anti-citrullinated protein and anti-elastin antibodies ($p=0.0182$) on disease activity were demonstrated.

Conclusion: The antibodies against neutrophil cytoplasm that recognize the antigenic specificities of lysozyme, lactoferrin and elastin are related to higher clinical activity in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords:

Antibodies against neutrophil cytoplasm, rheumatoid arthritis, clinical activity.



INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA) reconocen proteínas del citoplasma de los neutrófilos y monocitos. Estos anticuerpos son un importante biomarcador de las vasculitis asociadas a ANCA. Estas vasculitis incluyen la granulomatosis con poliangeitis (GPA) o de Wegener, la poliangeitis microscópica (PAM) y la granulomatosis con poliangeitis eosinófilica (GPAE), conocida como síndrome de Churg Strauss.⁽¹⁾

Solamente dos especificidades antigénicas reconocidas por estos anticuerpos han demostrado valor clínico para el diagnóstico de las vasculitis asociadas a ANCA. Los pacientes con GPA son predominantemente ANCA positivos con especificidad por la proteinasa 3 (PR3). Mientras que los pacientes con PAM y GPAE están frecuentemente asociados a la positividad de ANCA con especificidad por la mieloperoxidasa (MPO).⁽¹⁾

Se ha demostrado que los ANCA pueden estar presentes en un amplio número de enfermedades asociadas a estados inflamatorios y autoinmunes además de las vasculitis asociadas a ANCA. No obstante, estos anticuerpos normalmente no tienen reactividad frente a la PR3 y a la MPO.⁽²⁾ Entre estas enfermedades se encuentran enfermedades gastrointestinales autoinmunes, enfermedades del tejido conectivo, infecciones, enfermedades cancerígenas y vasculitis inducidas por medicamentos.^(3,4,5) Otras especificidades antigénicas de ANCA incluyen la elastasa (ELA), lisozima (LIS), lactoferrina (LTF), incrementador de la permeabilidad bactericida (BPI), catepsina G, betagluconidasa, catalasa, alfa enolasa, actina, histonas entre otros.⁽¹⁾

Algunos autores han sugerido la posible utilidad de los ANCA no solo para el diagnóstico de las vasculitis, sino para evaluar el pronóstico de otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes.⁽⁶⁾ Entre estas enfermedades se encuentra la artritis reumatoide (AR).

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica y multisistémica de causa autoinmune, caracterizada por inflamación sinovial.⁽⁷⁾ Su evolución puede ser muy variable. Algunos pacientes pueden presentar solamente un proceso oligoarticular de breve duración y lesiones articulares mínimas, mientras que otros progresan hacia la destrucción articular y discapacidad.⁽⁸⁾ La actividad clínica de la enfermedad, la presencia temprana de erosiones y la positividad de autoanticuerpos son factores utilizados frecuentemente para predecir el tratamiento.^(9,10)

Los anticuerpos contra proteínas citrulinadas y el factor reumatoide (FR) están incluidos en los criterios de clasificación para la AR del nuevo Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR).⁽¹¹⁾ Además han demostrado su utilidad para evaluar el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo se ha observado la presencia de ANCA en pacientes con AR.^(2,12) aunque no se ha demostrado su significado clínico.

El **objetivo** de este estudio fue evaluar la utilidad de diferentes especificidades antigénicas de los ANCA para medir la actividad clínica de la artritis reumatoide en pacientes cubanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de corte transversal en el período de noviembre 2015- abril 2016.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes con AR que cumplieron los criterios del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo,⁽¹¹⁾ de ambos sexos, atendidos en una consulta del Centro de Reumatología La Habana, Cuba en el período estudiado. Se realizó un muestreo no probabilístico donde se incluyeron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: diagnóstico de AR y voluntariedad para participar en el estudio. Además se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años, las gestantes y pacientes con otras enfermedades autoinmunes. La muestra quedó conformada por 77 pacientes.

Recolección de los datos y obtención de las 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.

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

Las variables demográficas fueron: la variable cualitativa sexo y las variables cuantitativas edad en años y duración de la enfermedad en años. Las variables indicadoras de actividad de la enfermedad fueron: la velocidad de sedimentación globular (VSG) como variable cuantitativa, La proteína C reactiva como variable cualitativa, la variable cuantitativa indicador clínico de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones (DAS 28) y en la VSG, además el nivel del DAS28 fue también analizado como normal, bajo, moderado y elevado. Los títulos de autoanticuerpos fueron variables cuantitativas y la positividad de estos autoanticuerpos 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. La proteína C reactiva se determinó mediante la técnica cualitativa de aglutinación en látex (*Diagnostic Automation/Cortez Diagnostics*, EUA). Se calculó el indicador clínico DAS 28. Se consideró el DAS 28 normal (DAS 28 ≤ 2,6), bajo (DAS 28 > 2,6 y ≤ 3,2), moderado (DAS 28 > 3,2 y ≤ 5,1) y elevado (DAS 28 > 5,1).^(11,13)

Determinación de autoanticuerpos

Se utilizaron ensayos tipo ELISA cuantitativos para determinar el FR IgM y el FR IgA (*Orgentec Diagnostika, Germany*) y los anticuerpos contra péptidos citrulinados de segunda generación (anti-CCP2, 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. La determinación cualitativa de las especificidades antigénicas de ANCA (PR3, MPO, ELA, LIS, LTF, BPI y catepsina G) también se realizó mediante un ELISA cualitativo (*Orgentec Diagnostika, Germany*).

Análisis de la información y procesamiento estadístico

Se utilizaron los programas Statistica 7.0 y EPIDAT 3.1. Las variables cualitativas sexo, proteína C reactiva, nivel del DAS 28 normal, moderada, bajo y elevado se expresaron como frecuencia y porcentajes, así como la presencia de autoanticuerpos FR, Anti-CCP2 y especificidades antigénicas de ANCA se expresaron como frecuencia y porcentajes. Se calculó el estadígrafo Chi cuadrado, con test exacto de Fisher para frecuencias inferiores a 5 y se estimó el *Odd Ratio* (OR) como magnitud de asociación. Las variables cuantitativas edad, duración de la enfermedad, valor del DAS 28, velocidad de sedimentación globular, títulos de los anticuerpos FR y anti-CCP2 con distribución diferente a la normal se expresaron como mediana y rangos intercuartiles. Se realizó la comparación entre grupos con el análisis no paramétrico U de Mann Whitney. Se realizó el análisis multivariado utilizando el Modelo General Lineal. El nivel de significación estadística fue 0,05, para un nivel de confianza de 95 por ciento de confianza y un margen de error de 5 %.

Aspectos éticos

Para el desarrollo de la investigación se cumplieron los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.⁽¹⁴⁾ 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 de la investigación del Centro Nacional de Genética Médica.

RESULTADOS

Características de los pacientes con AR y su relación con la presencia de ANCA

En la **Tabla 1** se describen los datos demográficos, las características clínicas y los anticuerpos patogénicos FR y anti-CCP2 presentes en los pacientes con AR incluidos en el estudio.

Tabla 1- Características demográficas, clínicas y autoanticuerpos, teniendo en cuenta la presencia de ANCA en los pacientes con AR		
Variable	ANCA+ (n= 29)	ANCA – (n=48)
Masculino, n (%)	5 (17,2)	9 (18,9)
Edad, años, m (RIQ)	53 (43-63)	49 (41-57)
Duración de la enfermedad, años, m (RIQ)	2 (1-10)	3 (1-8)
DAS28, m (RIQ)	5,0 (3,2-6,3)	4,5 (3,6-5,2)
Remisión: ≤2.6; n (%)	4	3
Bajo: >2.6-≤3.2; n (%)	4	8
Moderado: >3.2-≤5.1; n (%)	7 (24,1)	25 (52,1)
Elevada: >5.1; n (%)	14(48,3)	12 (24,5)
VSG, m (RIQ)	40 (17-69)	23 (13-50)
PCR, n (%)	16 (55,2)	26 (54,2)
Anti-CCP2, m (RIQ)	3,34 (1,0-505,9)	47,3 (22,5-354,0)
Anti-CCP2+, n (%)	12 (41,4)	22 (45,8)
FR IgM, m (RIQ)	33,0 (16,5-121,7)	27,8 (4,1-196,7)
FR IgM+, n (%)	20 (69,0)	25 (52,1)
FR IgA, m (RIQ)	41,7 (21,3-87,6)	24,8 (13,6-85,4)
FR IgA+, n (%)	23 (79,3)	28 (58,3)

ANCA: anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo. DAS 28: índice de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones, m: mediana, RIC: rango intercuartil, n: cantidad de pacientes, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva; FR: factor reumatoide, CCP 2: péptidos citrulinados de segunda generación. Se consideraron ANCA+ a aquellos pacientes con anticuerpos frente al menos una especificidad antigénica de los ANCA (proteínasa 3, mieloperoxidasa, elastasa, lisozima, lactoferrina, incrementador de la permeabilidad bactericida y catepsina G).

La mediana del DAS 28 en los pacientes con ANCA frente al menos una especificidad (ANCA+) fue similar ($p=0,2222$) al de los pacientes negativos de estos autoanticuerpos (tabla 1). No obstante, la mayor cantidad de pacientes con DAS 28 elevado ($> 5,1$) pertenecieron al grupo ANCA positivo ($OR= 2,8 (1,1-7,5)$; $p=0,0364$).

Relación entre las especificidades antigénicas de los ANCA y características de los pacientes con AR

Las especificidades antigénicas estudiadas reconocidas por los ANCA en los pacientes con AR, fueron LTF (11 pacientes; 14,3 %), ELA (10 pacientes; 13,0 %), LIS (8 pacientes; 10,4 %), catepsina G (8 pacientes; 10,4 %), PR3 (7 pacientes; 9,1%), BPI (5 pacientes; 6,5 %) y MPO (4 pacientes; 5,2 %).

En la investigación se observó que el grupo de pacientes con anticuerpos anti-LTF mostró medianas de DAS 28, de VSG y de anticuerpos FR IgM e IgA mayores que las del grupo de pacientes seronegativos de anticuerpos anti-LTF. (Fig.).

La mediana de los títulos de anticuerpos FR IgM y anti-CCP2 fue mayor en el grupo de pacientes con anticuerpos anti-ELA en comparación con el grupo de pacientes anti-ELA negativos. Mientras que la mediana de los títulos de los anticuerpos FR IgM e IgA del grupo de pacientes con anticuerpos anti-LIS fue mayor que el grupo de pacientes anti-LIS negativos. (Fig.).

De manera similar, tanto el grupo de pacientes con anticuerpos anti-ELA como el grupo de pacientes con anticuerpos anti-LIS tuvieron menor tiempo de duración de la enfermedad. (Fig.).

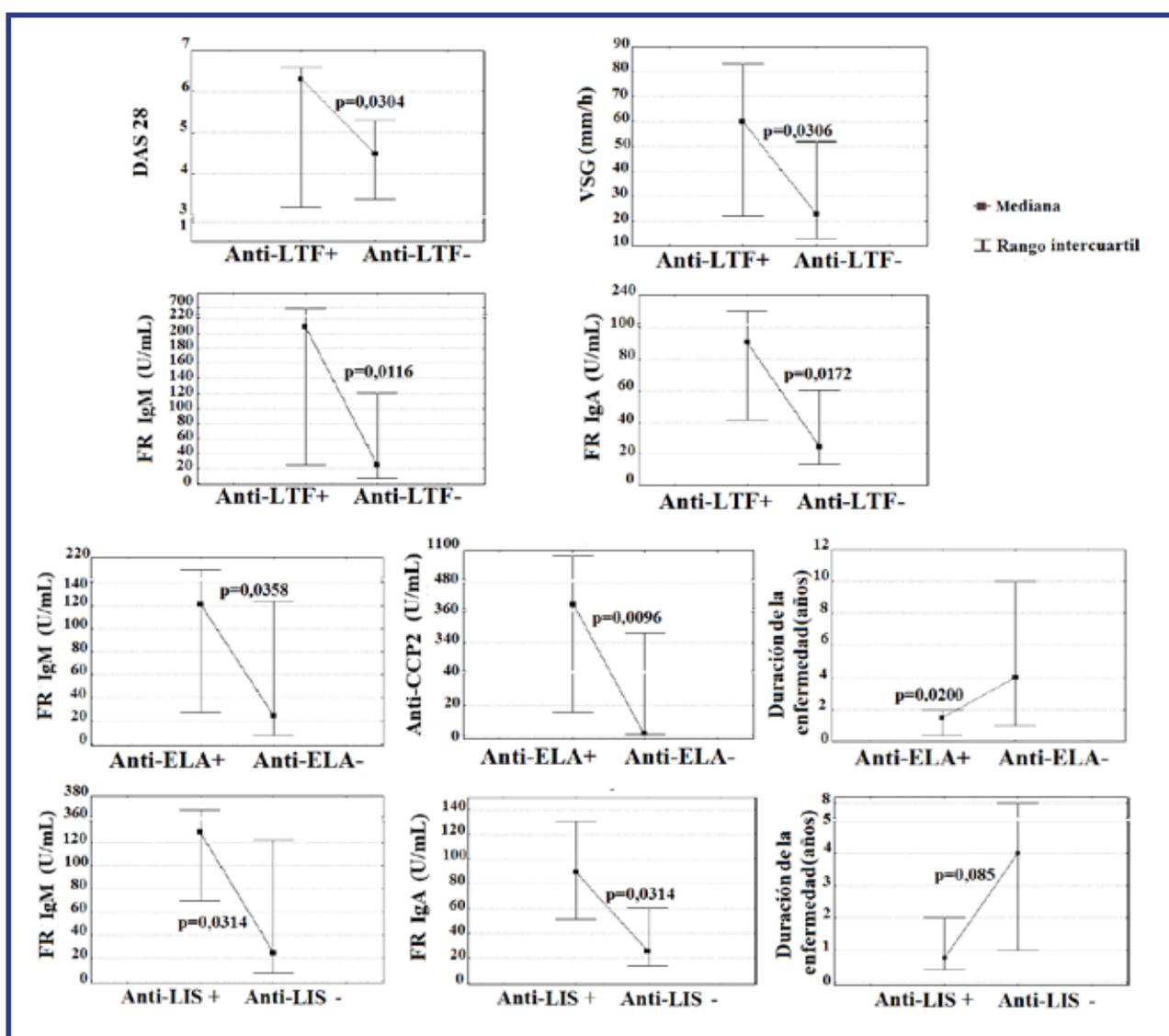


Fig.- Análisis de los títulos de anticuerpos y las características clínicas de los pacientes con AR, teniendo en cuenta las especificidades antigénicas de ANCA, mediante la prueba de Mann Whitney.

DAS 28: índice de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones, VSG: velocidad de sedimentación global, FR: factor reumatoide, CCP 2: péptidos citrulinados de segunda generación, LTF: lactoferrina. ELA: elastasa. LIS: lisozima. Solo se muestran los resultados con diferencias significativas ($p<0,05$).

Influencia de las especificidades antigénicas de los ANCA sobre la actividad clínica mediante análisis multivariado

El análisis multivariado mostró los ANCA que influyeron en la actividad clínica determinada por el DAS 28 en los pacientes con AR. (Tabla 2).

Tabla 2- Influencia de los ANCA en el DAS 28 de los pacientes con AR, mediante análisis multivariado utilizando el Modelo General Lineal			
Variables	Beta	t	p
Intercepto	-	3.89	0.0003**
Concentración de FR IgM	0,07	0.42	0.6769
Concentración de FR IgA	-0,12	-0.63	0.5305
Duración de la enfermedad	0,01	0.09	0.9281
VSG	0,60	5.00	< 0.0001**
Concentración Anti-CCP2	0,13	0.93	0.3569
FR IgM+	-0,45	-1.21	0.2311
FR IgA+	0,14	0.43	0.6704
Anti-CCP2+	0,49	1.39	0.1712
Anti-LTF+	-0,39	-1.21	0.2316
Anti-ELA+	-0,58	-1.76	0.0832
Anti-LIS+	0,59	2.11	0.0391**
FR IgM+ y FR IgA+	-0,09	-0.55	0.5867
FR IgM+ y Anti-CCP2+	0,09	0.59	0.5602
FR IgA+ y Anti-CCP2+	0,22	1.00	0.3216
FR IgM+ y Anti-LTF+	-0,26	-1.04	0.3025
FR IgA+ y Anti-LTF+	-0,19	-0.56	0.5749
Anti-CCP2+ y Anti-LTF+	0,38	2.25	0.0282**
FR IgM+ y Anti-ELA+	0,28	0.69	0.4908
Anti-CCP2+ y Anti-ELA+	-0,42	-2.43	0.0182**
Anti-LTF+ y Anti-ELA+	0,16	1.27	0.2104
Anti-CCP2+ y Anti-LTF+ y Anti-ELA+	0,04	0.23	0.8158
Correlación del modelo total	R=0,78; p< 0,0001**		
DAS 28: índice de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones, VSG: velocidad de sedimentación globular, FR: factor reumatoide, CCP 2: péptidos citrulinados de segunda generación, LIS: lisozima, LTF: lactoferrina, ELA: elastasa, R: coeficiente de correlación. ** Diferencias significativas (p<0,05). Las variables que no se muestran no cumplieron el chequeo de tolerancia y no se analizaron en el modelo.			

El papel que desempeñan la VSG, la duración de la enfermedad y los anticuerpos FR y anti-CCP2 también fue analizado en el modelo de predicción. (Tabla 2).

El Modelo General Lineal utilizado mostró una correlación positiva. (Tabla 2).

Los resultados muestran la influencia de la positividad de anticuerpos anti-LYS en el DAS 28, con la mayor contribución relativa sobre la predicción total (Beta=0,59). Además se demostró la influencia de la positividad doble de los anticuerpos anti-CCP2 y anti-LTF sobre el DAS 28, así como de la doble positividad de los anticuerpos anti-CCP2 y anti-ELA (Tabla 2). La VSG también demostró una influencia significativa en el modelo de predicción.

DISCUSIÓN

Uno de los hallazgos más importantes de esta investigación es el significado clínico de los ANCA observados en los pacientes cubanos con AR. Los resultados obtenidos muestran la relación del fenotipo clínico de los pacientes con AR de acuerdo con la presencia de ANCA frente al menos uno de los antígenos estudiados (Tabla 1).

En un estudio previo, se demostró la presencia de ANCA determinados mediante inmunofluorescencia indirecta en pacientes cubanos con AR, a una frecuencia inferior (13,1 %), que la observada en el presente estudio (37,7 %). Estos investigadores utilizaron el método de ELISA para 7 especificidades antigénicas (PR3, MPO, ELA, LIS, LTF, BPI y catepsina G).⁽²⁾

Por otra parte, Kida y cols. observaron un 24 % de positividad para ANCA determinados por ELISA para 5 especificidades antigénicas (PR3, MPO, ELA, LTF, y catepsina G) en pacientes japoneses con AR. Además relacionaron su asociación con una mayor afectación articular.⁽¹²⁾ Los anticuerpos anti-LTF fueron los observados en mayor frecuencia (16,8 %), de manera similar a los resultados obtenidos en esta investigación (14,3 %).

Se considera que la LTF puede ser una diana antigénica de los ANCA en pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo como la AR.^(15,16) La LTF es secretada durante la activación de los neutrófilos y desempeña un papel fundamental como supresor endógeno para la formación de las trampas extracelulares del neutrófilo (TEN) liberadas durante este proceso.^(15,17) Evidencias acumuladas indican la relación de las TEN con la inflamación, la pérdida de la tolerancia inmunológica y el desencadenamiento de la autoinmunidad en la AR.^(18,19,20)

Las TEN liberan fibras de cromatina con ADN e histonas, además de las proteínas granulares citoplasmáticas como la PR3, MPO, ELA, LIS, LTF, BPI y catepsina G, durante la muerte celular programada del neutrófilo.⁽¹⁹⁾ La citrulinación es un importante paso en la formación de las TEN, durante la cual estas proteínas son citrulinadas y reconocidas por anticuerpos. Por esta razón la formación de NET constituye una fuente de autoantígenos en la AR.⁽²⁰⁾

De los ANCA determinados, los anticuerpos anti-LTF, anti-ELA, anti-LIS, se asociaron a mayores títulos de los anticuerpos con valor patogénico demostrado en la AR (FR y anti-CCP2) (**Fig.**). Además en el caso de los anticuerpos anti-LTF se asociaron a mayor actividad clínica. Estas tres especificidades de ANCA también demostraron su influencia en la actividad clínica de la enfermedad mediante análisis multivariado. (**Tabla 2**).

Los pacientes con AR incluidos en este estudio no presentaron manifestaciones de vasculitis. La asociación entre las vasculitis y la AR no es frecuente, no obstante existen reportes de casos.^(21,22) Es importante señalar, que los ANCA que reconocen las especificidades antigénicas PR3 y MPO, características de las vasculitis dependientes de ANCA no fueron las más frecuentes en esta investigación.

Una *limitación* de este estudio es el diseño metodológico transversal, por lo que es recomendable corroborar estos resultados en otras poblaciones en estudios longitudinales. Además sería de gran utilidad realizar el análisis de la influencia de estos anticuerpos con el daño estructural en la AR.

CONCLUSIONES

Los ANCA que reconocen las especificidades antigénicas LIS, LTF y ELA influyen en la actividad clínica de pacientes con AR y pudieran ser una herramienta útil en esta enfermedad. Estos estudios deben ser extendidos a otras poblaciones de pacientes con AR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Csernok E. The Diagnostic and Clinical Utility of Autoantibodies in Systemic Vasculitis. Antibodies (Basel) [Internet]. 2019 [Citado 19/09/2018];8(2):[Aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/antib8020031>
2. Martínez G, Torres B, Rangel S, Sánchez V, Ramos MA, Abreu N. Antineutrophil cytoplasm antibody: positivity and clinical correlation. Reumatol Clin. 2015;11(1):17-21.
3. Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Line up of Suspects. Curr Rheumatol Rep. 2015;17:71-81.
4. Sy A, Khalidi N, Dehghan N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, et al. Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2016; 45: 475-82.
5. Philipponnet C, Garrouste C, Le Guenno G, Cartery C, Guillevin L, Boa JJ et al. Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis and malignant hemopathies, a retrospective study of 16 cases. Jt. Bone Spine. 2017, 84, 51-57.
6. Talor MV, Stone H, Stebbing J, Barin N, Rose R, Burek CL. Antibodies to selected minor target antigens in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Clin Exp Immunol. 2007;150:42-48.
7. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Immunity. 2017;46:183-96.
8. Ferraccioli G, Tolusso B, Fedele AL, Gremese E. Do we need to apply a T2T strategy even in ACPA-negative early rheumatoid arthritis? YES RMD Open [Internet]. 2016 [Citado 29/12/2018];2(1):[Aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000263>
9. Fox DA. Etiology of rheumatoid arthritis: A historical and evidence-based perspective. En: Chung KC. Clinical management of the rheumatoid hand, wrist, and elbow. Suiza: Springer International Publishing; 2016. p. 13-19.
10. Martínez G, Feist E, Martiatu M, Garay H, Torres B. Autoantibodies against a novel citrullinated fibrinogen peptide related to smoking status, disease activity and therapeutic response to methotrexate in Cuban patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology International. 2020;40:1873-81.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62:2569-78.
12. Kida I, Kobayashi S, Takeuchi K, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y. Antineutrophil cytoplasmic antibodies against myeloperoxidase, proteinase 3, elastase, cathepsin G and lactoferrin in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2011;21(1):43-50.

13. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte BA, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twentyeight- joint counts. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44-8.
14. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. Francia: World Medical Association; 2013 [Citado 18/11/2017];310(20):[Aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
15. Shida H, Nakazawa D, Tateyama Y, Miyoshi A, Kusunoki Y, Hattanda F, et al. The Presence of Anti-Lactoferrin Antibodies in a Subgroup of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Pacientes and Their Possible Contribution to Enhancement of Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Front Immunol* [Internet]. 2016 [Citado 13/10/2019];7:[Aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00636>
16. Manolova IM. Anti-lactoferrin antibodies in patients with connective tissue diseases. *Folia Med (Plovdiv).* 2003;45:25-30.
17. Okubo K, Kamiya M, Urano Y, Nishi H, Herter JM, Mayadas T, et al. Lactoferrin suppresses neutrophil extracellular traps release in inflammation. *EBioMedicine.* 2016; 10:204-15.
18. Fousert E, Toes R, Desai J, Fousert E, Toes R, Desai J. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Take the Central Stage in Driving Autoimmune Responses. *Cells.* 2020; 9:915-35.
19. Yang H, Biermann MH, Brauner JM, Liu Y, Zhao Y, Herrmann M. New insights into neutrophil extracellular traps:mechanisms of formation and role in inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2016 [Citado 18/10/2019]; 7:[Aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00302>
20. Sakkas LI, Daoussis D, Lioussis SN, Bogdanos DP. The Infectious Basis of ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [Citado 28/11/2019]; 8:[Aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01853>
21. Haridas V, Haridas K. Rheumatoid arthritis with ANCA associated vasculitis. *IJRCI* [Internet]. 2018 [Citado 29/12/2019];6(1):[Aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://doi.org/10.15305/ijrci/v6i1/273>
22. Spoerl D, Pers YM, Jorgensen C. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis: two case reports and review of literature. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2012 [Citado 10/02/2016];8(1):[Aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.aacijournal.com/content/8/1/19>

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Goitybell Martínez Téllez: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación; metodología, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, visualización, redacción del borrador original y la redacción, revisión y edición.

Barbara Torres Rives: conceptualización, adquisición de fondos, supervisión y redacción, revisión y edición.

Vicky Sánchez Rodríguez: análisis formal, investigación, validación y redacción, revisión y edición.

Todas las autoras participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.