



REVISTA DE LA  
**FACULTAD**  
DE CIENCIAS MÉDICAS  
UNIVERSIDAD DE CUENCA

VOLUMEN 32 **NÚMERO 1** ABRIL 2014

Fecha de Recepción: 31/03/2013  
Fecha de Aceptación: 29/04/2014

ARTÍCULO ORIGINAL  
Original Article

**ANTÍGENOS HLA DE CLASE II EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE ECUATORIANOS Y ASOCIACIÓN CON EL  
FACTOR REUMATOIDE, ANTICUERPOS  
ANTI-CITRULINADOS Y NÓDULOS REUMATOIDES.**

**Dr. Sergio V. Guevara P.**

Médico Reumatólogo, Magíster en Investigación en Salud,  
Docente Investigador de la Facultad de Ciencias Médicas  
de la Universidad de Cuenca.  
Contacto: Sergio\_guevarap@yahoo.com

**Dra. María C. Ochoa P.**

Médico Reumatólogo  
Médico tratante del Hospital José Carrasco Arteaga

**Dr. Jaime Vintimilla U.**

Médico Reumatólogo, Clínica Santa Ana.

**Dr. Alfredo Campoverde C.**

Profesor de la Facultad de Ciencias Médicas  
Cátedra de Biología Molecular y Genética

**Dr. Iván E. Orellana C.**

**Dra. Verónica Ochoa R.**

**Dra. Juan M. Anaya.**

Proyecto ejecutado por la Dirección de Investigación  
de la Universidad de Cuenca (DIUC).

**CONFLICTO DE INTERESES:**

Conflicto de intereses: los autores declaran  
que no existe conflicto de intereses.

## RESUMEN

### Objetivo

Determinar los antígenos de Clase II en 52 pacientes con artritis reumatoide (AR) y 52 controles, y establecer la asociación de los antígenos de Clase II DRB1\* con el factor reumatoide (FR), anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinados (anti-CCP) y nódulos reumatoides.

### Material y Métodos

Estudio de casos y controles, realizado en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca-Ecuador; se incluyeron 52 pacientes con AR que cumplen los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y 52 controles. Se identificaron a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), los diferentes tipos de HLA que tienen cada uno de los 52 pacientes con AR y controles. Se buscó asociación de los HLA-DRB1\* con la AR y las pruebas de laboratorio: FR, anticuerpos anti-CCP y con nódulos reumatoides. El análisis estadístico se realizó con el cálculo de OR (IC 95%) y  $\chi^2$  de Pearson con corrección de Fisher y la información se procesó en SPSS v15.

### Resultados

Los alelos más frecuentes fueron HLA-DRB1\*09 (17,3%) OR 3,42 (IC95% 1,21 – 10,14) y HLA-DRB1\*04 (32,7%) OR 1,81 (IC95% 0,93 – 3,55). Tanto el factor reumatoide como los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinados estuvieron presentes en el 82,7% de pacientes con artritis reumatoide y los nódulos reumatoides se detectaron en el 19,2% de pacientes con AR. Se encontró asociación entre los nódulos reumatoides con valores altos de FR y anti-CCP y estos a su vez con los alelos HLA-DRB1\*14 y HLA-DRB1\*04. La mayoría de pacientes con alelos HLA-DRB1\*09 con predominio heterocigoto tuvieron anticuerpos anti-CCP y FR positivo.

### Conclusión

La presencia de los alelos HLA-DRB1\*04 y HLA-DRB1\*09 está relacionada con la susceptibilidad de presentar AR en pacientes ecuatorianos, además se relaciona con valores elevados de factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinados.

### Palabras claves:

Artritis Reumatoide, antígenos de histocompatibilidad HLA-DRB1\*, alelos, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y factor reumatoide

## ABSTRACT

### Objective

To determine Class II antigens in 52 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 52 controls and establish the association of Class II antigens DRB1\* with rheumatoid anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) rheumatoid factor (RF), and antibodies rheumatoid nodules.

### Methods and Materials

Case and control study in patients from the Hospital Vicente Corral Moscoso and José Carrasco Arteaga of Cuenca-Ecuador; 52 patients with rheumatoid arthritis who satisfy the criteria of ACR-American College of Rheumatology and 52 healthy patients. The different types of HLA from each 52 patients with rheumatoid arthritis and controls were identified through PCR - Polymerase Chain Reaction. Association of HLA-DRB1\* with rheumatoid arthritis and rheumatoid factor, anti-citrullinated and rheumatoid nodules. The statistical analysis was done by the OR (IC 95%) and  $\chi^2$  of Pearson with Fisher correction and the information was processed in SPSS v15.

### Results

The most frequency alleles were HLA-DRB1\*09 (17,3%) OR 3,42 (IC95% 1,21 – 10,14) and HLA-DRB1\*04 (32,7%) OR 1,81 (IC95% 0,93 – 3,55). The rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies were presented in 82,7% of patients with rheumatoid arthritis and rheumatoid nodules was detected in the 19,2% of patients with rheumatoid arthritis. An association between rheumatoid nodules with high values of rheumatoid factor and anti-ccp and these in turn with HLA-DRB1\*14 y HLA-DRB1\*04 alleles were found. The majority of patients with HLA-DRB1\*09 alleles with heterozygote predomination had positive anti-ccp and rheumatoid factor.

### Conclusion

The presence of HLA-DRB1\*04 and HLA-DRB1\*09 alleles is related with the susceptibility of present rheumatoid arthritis in Ecuadorian patients, and it is related with higher values of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide.

## INTRODUCCION

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica, que produce inflamación en la membrana sinovial de las articulaciones, lo que conlleva a la destrucción del hueso, cartílago e incapacidad funcional; afecta al 0.5% de la población de América Latina (1). La causa de la artritis reumatoide es desconocida, sin embargo varios estudios plantean una combinación de factores genéticos y ambientales. El factor genético aportaría entre un 50% al 60% de susceptibilidad a la AR (2,3), a pesar que el rol genético de la AR no ha sido completamente esclarecido, el principal componente genético relacionado con AR son los antígenos leucocitario humano (HLA).

Los HLA son codificados por el complejo mayor de histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex), (MHC) ubicado en el brazo corto de cromosoma seis (4). El gen más estudiado es el HLA DRB1 que puede tener diferentes alelos (HLA-DRB1\*01:01, DRB1\*01:02, DRB1\*04:01, DRB1\*04:04, DRB1\*04:05, DRB1\*04:08, DRB1\*04:10, DRB1\*10:01, DRB1\*14:02), codifican una secuencia de aminoácido compartido, (QKRAA/QRRAA/RRRAA) donde Q: glutamina, K: lisina, R: arginina, y A: alanina, está localizado en el sitio que se une con el péptido, en la posición 70-74 de la tercera región hipervariable de la molécula de HLA-DR (5), una secuencia denominada epítotope compartido (SE).

Se cree que el SE está comprometido en la patogénesis de la AR, porque este sirve como sitio de unión (ligando) en el proceso de presentación del péptido artritogénico a las células CD4, comprometida en la respuesta inmune inflamatoria. Además el SE participaría en el proceso de diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas que producen los anticuerpos anti-citrulinados (6). Adicionalmente en este rol de susceptibilidad

de AR, los alelos que contienen secuencias del SE principalmente homocigoto estarían asociados con formas más severas de enfermedad y manifestaciones extrarticulares como la vasculitis (7).

Estudios realizados en diferentes grupos étnicos han demostrado variación con respecto a la asociación de HLA-DRB1 con la susceptibilidad a la AR. Las siguientes asociaciones de alelos HLA-DRB1 con AR en diferentes grupos étnicos han sido reportados; HLA-DRB1\* alelos 04:05 en Coreanos, Japoneses y Chinos (8,9), HLA-DRB1\* 04:01 y 04:04 en caucásicos de norte de Europa y los Estados Unidos (10), DRB1\*01:01 y 10:01 en griegos, judíos israelí y españoles (11,12), el DRB1\*DR4 en ecuatorianos (13) alelos HLA DRB1\* 14:02 en peruanos (14), el HLA-DRB1\* 04:01, 04:04 en argentinos y colombianos (15,16), la frecuencia y distribución de esta secuencia estableció que los pacientes que tenían este DR4 presentaban mayor agresividad de la enfermedad.

Los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinados (anti-CCP) están dirigidos a antígenos específicos que contienen arginina convertido a residuos de citrulina por las enzimas peptidilargininadeaminasa, estos anticuerpos están presentes en el 60 y 80% de pacientes con AR y con un alta especificidad de más del 95% (17). El factor reumatoide está constituido por anticuerpos dirigidos contra el segmento Fc de la inmunoglobulina G, está presente en el 70 a 80% de pacientes con AR pero también ha sido detectado en otras enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, linfoma y procesos tumorales lo que disminuye su especificidad.

Tanto el factor reumatoide y Anti-CCP están asociados con alelos SE, así por ejemplo el DR4 ha sido descrito en pacientes con AR seropositiva (18), igual relación del antígeno HLA-DRB1 0401 con los anticuerpos citrulinados (19); y asociación

del HLA-DRB1 con las manifestaciones extra-articulares entre las que se incluye los nódulos reumatoides (20).

Al considerar la diversidad de resultados publicados de la asociación de los alelos HLA-DRB1\* con la susceptibilidad a padecer AR en diferentes grupos poblacionales, el presente estudio busca determinar si existe asociación de los alelos HLA DRB1 con la AR en pacientes ecuatorianos, incluyendo también el FR, Anti-CCP y manifestaciones extra-articulares.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 52 pacientes con Artritis Reumatoide y 52 controles, de las instituciones de salud de la ciudad. Para ingresar al estudio los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: casos de artritis reumatoide, que presenten los criterios de diagnóstico de la ACR de 1987 (21), mayores de 18 años, que padecen de esta enfermedad mínimo un año. Los controles fueron personas mayores de 18 años que no padecen de artritis reumatoide u otras enfermedades autoinmunes, en este grupo se incluyeron estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas, y empleados y trabajadores de las instituciones de salud que no presenten ninguna enfermedad reumática; fue criterio de exclusión pacientes con artritis reumatoide con otras enfermedades reumáticas de carácter inflamatorio.

Para ingresar al estudio los pacientes y controles debieron aceptar voluntariamente su participación y firmar previamente el consentimiento informado, luego de una explicación del tipo de procedimiento y estudio que se va a realizar. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca. La muestra o

población de estudio se calculó con las restricciones para un estudio de casos y controles. El tamaño de la muestra fue de 52 pacientes con AR y 52 controles.

Detección de los alelos de Clase I-II: Una vez que el paciente firmó el Consentimiento Informado, se obtuvo en un tubo de ensayo una muestra de 5 ml de sangre periférica con EDTA, a todos los pacientes con AR y controles. Las 52 muestras de sangre periférica de pacientes con AR fueron del Hospital Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga y las 52 muestras de controles para la investigación del HLA. Las pruebas fueron procesadas en el laboratorio de biología molecular del Centro de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

El ADN fue aislado de las muestras de sangre, utilizando el kit de purificación de ADN genómico Wizard Genomic (Promega-USA) según las instrucciones del fabricante. Las muestras de ADN se almacenaron a 8 °C hasta que se pudo realizar el análisis, los reactivos utilizados para la PCR fueron el Kit para HLA-ABDRDQ AllSet+TM Gold SSP (Invitrogen-USA) y Platinum Taq DNA Polimerasa (Invitrogen-USA).

Para la reacción en Cadena de la Polimerasa Alelo Específica (AS-PCR); primero se amplificó utilizando un termociclador (Verity, AppliedBiosystems-USA) de acuerdo a las condiciones establecidas por el fabricante. El producto de la PCR fue analizado por electroforesis en gel de agarosa ultrapura al 2% (Invitrogen-USA), TAE1X Buffer: 40 mM Tris acetate, 1 mM EDTA, pH 8.3 (Invitrogen-USA), teñido con bromuro de etidio 10 mg/mL (Promega-USA) y visualizado en una lámpara de rayos ultravioleta (UVP-USA) a través de un analizador digital de geles (CleaverScientific-UK).

Los anticuerpos anti-citrulinados fueron detectados con los kits de Elisa (19). En el

estudio para la prueba del anti-CCP se utilizó un equipo ORGENTEC Diagnostika GmbH ORG 301 Anti-CCP hs high sensitive, sistema de prueba basado en el sistema ELISA para la medición cuantitativa de los anticuerpos IgG frente a cyclic citrullinate peptides (CCP) en muestras de plasma. La determinación se basa en reacción inmunológica ligada a enzimas. La tira de ensayo alegría utilizo la tecnología SMC patentada (Calibración memorizada Sensotrónico).

El factor reumatoide (22) para el estudio se detectó utilizando rheumatoid factor II, Sistema Roche/Hitachi Cobas c cobas c311, cobas c 501/502, este test RF de Roche se basa en el principio de aglutinación inmunológica con intensificación de la reacción por látex. En esta prueba de inmunoturbimetría, el antígeno IgG inactivado por calor fijado a partículas de látex reacciona con los anticuerpos anti-FR que se mide turbidimétricamente

después de la aglutinación.

El análisis estadístico del presente estudio se realizó con cálculo porcentajes, promedio, diferencias de medias, la obtención de OR (IC 95%) y  $\chi^2$  de Pearson con corrección de Fisher en los grupos de estudio y la información se procesó en SPSS v15.

## RESULTADOS

El estudio de los HLA DRB1 incluyó 52 pacientes con AR y 52 controles voluntarios que donaron una muestra de sangre; los grupos fueron comparables en edad, sexo e índice de masa corporal, el grupo étnico fue mestizo, la edad de los pacientes oscilo entre los 19 y 80 años, el tiempo promedio de afección de la enfermedad en los pacientes con artritis reumatoide fue de 10,9 años; los nódulos reumatoide estuvieron presentes en 10 pacientes que representan el 19,2% de los casos con AR; los valores promedio del factor reumatoide y anticuerpos anti-citrulinados fueron altos, lo que supone agresividad de la enfermedad (ver tabla 1).

**Tabla 1.**  
**Características demográficas de los pacientes con artritis reumatoide y controles.**

VARIABLE	AR 52	Controles 52	Valor P
	n (%)	n (%)	
Edad	50,6 ± 12,3	47,02 ± 13,5	0,162
Sexo	Mujeres 49 (94.2%)	Mujeres 47 (90.3%)	0,715
IMC	27,5 ± 4,7	27,2 ± 5,7	0,784
Bajo peso	1 (1,9)	2 (3,8)	
Peso normal	15 (28,8)	18 (34,6)	0,64
Sobrepeso	22 (42,3)	16 (30,8)	
Obesidad	14 (26,9)	16 (30,8)	
Nódulos reumatoide	10 (19,2)		
Anticuerpos anticitrulinados	589,1 ± 426,3		
Factor reumatoide	205,8 ± 179,4		

En la determinación de los alelos de los HLA-DRB1\* hubo asociación entre los alelos HLA DRB1\*04 y susceptibilidad para la AR, aunque la tendencia no fue significativa. En los alelos HLA DRB1\*09 se asociaron significativamente OR 3.42 (1,21- 10,14); el alelo HLA-DRB1\*14 está presente en los casos de AR pero no es representativo, ver tabla 2.

**Tabla 2.**  
**Frecuencia de HLA-DRB1 y sus diferentes alelos en 52 pacientes con**  
**artritis reumatoide y controles. Cuenca.**

Alelos	AR=104 n(%)	Controles =104 n(%)	OR (IC95%)	Valor P
DRB1*01	3 (2,9)	8 (7,7)	0,36 (0,07 - 1,53)	0,215
DRB1*03	3 (2,9)	9 (8,7)	0,31 (0,07 - 1,31)	0,137
DRB1*04	34 (32,7)	22 (21,2)	1,81 (0,93 - 3,55)	0,06
DRB1*07	4 (3,8)	12 (11,5)	0,31 (0,08 - 1,07)	0,068
DRB1*08	6 (5,8)	1 (1,0)	6,31 (0,73 - 141,52)	0,124
DRB1*09	18 (17,3)	6 (5,8)	3,42 (1,21 - 10,14)	0,009*
DRB1*10	1 (1,1)	-	NC	
DRB1*11	2 (1,9)	6 (5,8)	0,32 (0,04 - 1,81)	0,279
DRB1*13	3 (2,9)	9 (8,7)	0,31 (0,07 - 1,31)	0,137
DRB1*14	23 (22,1)	22 (21,2)	1,06 (0,52 - 2,16)	0,866
DRB1*15	3 (2,9)	4 (3,8)	0,74 (0,13 - 4,05)	1
DRB1*16	4 (3,8)	5 (4,8)	0,79 (0,17 - 3,52)	1

AR: Artritis Reumatoide. OR: Odds Ratio. \*Estadísticamente significativo.

El 82,7% de los pacientes con AR tienen anticuerpos anticitrulinados positivos con valores promedios altos 36,63 (10,7–133,7), el punto de corte utilizado fue tres veces los valores de normalidad (>20U/ml); en el caso del factor reumatoide el porcentaje de positivos en los pacientes fue 82,7%, el punto de corte fue tres veces >14UI/ml esto representó que 43 de los 52 pacientes fueron positivos para estas pruebas de diagnóstico de AR 36,63 (10,7 – 133,7), ver tabla 3. En las dos pruebas la sensibilidad fue del 82.6% y la especificidad del 88.4% con un valor predictivo positivo del 87.7% y valor predictivo negativo de 83.6%.

**Tabla 3.**  
**Presencia de los anticuerpos anti-citrulinados y factor reumatoide en los 52 pacientes con artritis reumatoide y controles.**

Variable	AR n = 52	Testigos n = 52	OR (IC 95%)	Valor P
<b>Anticuerpos-anticitrulinados</b>				
Positivos	43 (82,7)	6 (11,5)	36,63 (10,7 – 133,7)	<0,0001
Negativos	9 (17,3)	46 (88,5)		
Sensibilidad	82.6%			
Especificidad	88.4%			
Valor predictivo +	87.7%			
<b>Factor Reumatoideo</b>				
Positivos	43 (82,7)	6 (11,5)	36,63 (10,7 – 133,7)	<0,0001
Negativos	9 (17,3)	46 (88,5)		
Sensibilidad	82.6%			
Especificidad	88.4%			
Valor predictivo +	87.7%			

La presencia del factor reumatoide estuvo asociado en títulos altos con HLA-DRB1\*04 y HLA-DRB1\*14, en los casos de AR con DRB1\*09 todos los pacientes presentaron factor reumatoide positivo. En la tabla 4 se observa que los anticuerpos anti-citrulinados se asocian en su mayoría con el HLA-DRB1\*04 y al HLA-DRB1\*14. En lo que se refiere a los HLA-DRB1\*09 se asocia con los Anti-CCP en 16 de los 18 pacientes, resaltando que uno caso es homocigoto y el resto heterocigotos.

**Tabla 4.**  
**Asociación de los FR y los anti-CCP con los HLA-DRB1\***

Alelo	AR n %	Controles n %	OR	Valor P
<b>Factor Reumatoide</b>				
DRB1*04	28 (32,6)	2 (25,0%)	18,79 (4,3 – 81,3)	<0,0001
DRB1*14	19 (22,1)	2 (25,0%)	11,4(2,5 – 50,3)	0,0002
DRB1*09	18(20,9)			
<b>vAnticuerpos anticitrulinados</b>				
DRB1*04	31 (36%)	2 (25,0%)	21,6 (5,02 - 93,3)	<0,0001
DRB1*14	20 (23,3%)	1 (12,5%)	24,52(3,2 - 186,5)	<0,0001
DRB1*09	16(18,6%)			

Los nódulos reumatoides se encontraron en seis pacientes HLA-DRB1\*04 cinco heterocigotos y un homocigoto, también se identificó nódulos en cuatro pacientes HLA-DRB1\*09 todos heterocigotos y en tres pacientes heterocigotos para HLA-DRB1\*14. Siete pacientes con nódulos presentaron FR y Anti CCP muy elevados, con promedio FR 203 U/ml y anti-CCP 745 UI/ml.

## DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que puede producir a mediano y largo plazo deformidades que llevan a la incapacidad funcional; no se conoce su etiología, pero existen fuertes indicios que tienen un origen genético relacionado con los HLA de Clase II especialmente el HLA-DRB1 y la hipótesis del SE. Algunos alelos que se repiten con más frecuencia estarían relacionados con mayor severidad de la AR y presencia de manifestaciones extra-articulares como la vasculitis (23), neumonitis o nódulos reumatoides. Sin embargo, se ha demostrado que no es el único mecanismo genético que participa de la etiología de la AR, existen otros genes como HLA-DRB1\*03, HLA-DRB1\*07 y el HLA-DRB1\*09 que están asociados con alta susceptibilidad de padecer AR (24).

En el presente estudio de casos y controles participaron 2 grupos, un primer grupo de 52 pacientes con AR y 52 controles, no hubo diferencia significativa en relación al género, 49 (94,2%) pacientes mujeres y 47 (90,3%) mujeres en el grupo control; en cuanto al IMC y edad no existió diferencia significativa entre los grupos; los valores promedios de anticuerpos anticitrulinados y factor reumatoide fueron elevados en el grupo de pacientes con AR. En el grupo de pacientes con AR se encontró que 10 de ellos (19%) presentaron nódulos reumatoides localizados principalmente

en codos y antebrazos, 7 de 10 pacientes con nódulos presentaron valores altos de Anti ccp ( $> 1000$ UI) y factor reumatoide (promedio 203 UI). Además la presencia de nódulos estuvo asociada con los HLA-DRB1\*04 (6 pacientes), HLA-DRB1\*09 (4 pacientes), observándose mayor agresividad de la enfermedad.

En relación al HLA-DRB1\* y asociación con la enfermedad existe mayor presencia del HLA DRB1\*04 y su asociación con susceptibilidad a la AR, [OR=1.81 (0.93 – 3.55)]  $p=0.060$ , se observa una tendencia marcada de este alelo que no alcanza significancia por el tamaño de la muestra, con mayor número de casos de AR la significancia sería evidente; este resultado está en concordancia con lo encontrado por Gómez en población brasileña (24), en un estudio realizado también en Brasil en población caucásica encontró asociación de AR con el alelo HLA-DRB1\*01 (25); el estudio de en población ecuatoriana muestra similar relación del HLA-DRB1\*04 con AR (13). Igualmente en pacientes colombianos y argentinos se observó la presencia del HLA-DRB1\*04 (16,15).

El HLA-DRB1\*14 ha sido asociado a AR en varios estudios de población nativa de Alaska (26) y en población mestiza peruana (14) encontró presencia del alelo HLA-DRB1\*14 asociada a la AR (OR=2.74); sin embargo, en este estudio aunque hay un importante número de pacientes (22%) que tienen HLA-DRB1\*14, no se observa

significancia estadística [OR 1,06 (0.52-2.16)]. En relación al HLA-DRB1\*01 se encontraron tres pacientes heterocigotos a diferencia de lo encontrado por Louzada-Junior quien reportó asociación de este alelo con AR, de manera similar en población judía se encontró HLA-DRB1\*01 (27).

El HLA-DRB1\*09, que de acuerdo a algunos estudios predomina en descendientes de indios o blancos, se observó en 18 casos (17.3%) resultando significativo con un [OR 3.42 (1.2-10.4)], predominan los heterocigotos y un solo caso homocigoto, resulta interesante este primer reporte de HLA-DRB1\*09 en el Ecuador, similares alelos se han encontrado en la población de Chile (28) y en Brasil (Gómez 24), aunque vale indicar que la asociación de este alelo en población Japonesa (9) solo fue reportado en genotipo homocigoto.

Los HLA-DRB1\*SE encontrados en este estudio de pacientes con Artritis Reumatoide al compararlos con los controles tienen diferente comportamiento dependiendo si son heterocigotos u homocigotos; en los HLA-DRB1\*SE+SE-heterocigotos presentan [OR 1.08 (0.6 - 1.93)], en tanto que en el homocigoto HLA-DRB1\*SE+SE+ se evidencia [OR 4.9 (1.79 - 14.12)] significativo. Estos resultados coinciden con los datos obtenidos por Gómez (24) y lo reportado por Rincón en México (29) que el HLA-DRB1\*-SE en pacientes mexicanos americanos que tenían una copia (SE) del epítipo compartido (74%) se asociaba con susceptibilidad a la AR.

Los anticuerpos anticitrulinados están presentes en un 60-80% en pacientes caucásicos con AR con una especificidad del 95% (30), aparecen temprano en la enfermedad lo cual es de utilidad para identificar a los pacientes con AR antes que ocurra el daño articular (22). En este estudio el Anti CCP se encon-

tró en el 82.3% de los pacientes con AR con un valor p de <0.0001 al comparar con los controles con una sensibilidad alta (82.69%) y especificidad de 88.46% y un valor predictivo del 87.76%; estos datos son superiores a lo encontrado por Gómez (24) quien reporta 71% de Anti-CCP.

El FR es un marcador serológico de la AR, se observa entre un 55-80% de los pacientes y puede presentarse al inicio o aún antes de la enfermedad (31). El FR puede ser de tipo IgM IgA o IgG y está dirigida contra el fragmento Fc de la IgG. En el estudio se observa que el 82.3% de los pacientes presentó FR positivo, con un alta sensibilidad (82.69%) y especificidad (88.46%).

En el estudio se encontró asociación significativa de los anticuerpos anticitrulinados con los alelos HLA-DRB1\*04, y del HLA-DRB1\*14 con un valor de <0.0001. Igualmente el FR se asocia con el HLA-DRB1\*04 <0.0001 y HLA-DRB1\*14 0.0002 al comparar con el grupo control. Los valores promedios altos de anti-CCP y FR positivos encontrados probablemente están en relación con el promedio de duración de la enfermedad que es de 10 años. Hay estudios que muestran que el Factor Reumatoide positivo y el alelo HLA-DRB1\*04 indican un pobre pronóstico de pacientes con AR (5,24).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado-Vega AM, M. J. (2006). Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿qué esperar de América Latina? *Biomédica*, 26:562-84.
2. Turesson C, W. C. (2004). Genetics of rheumatoid arthritis: is there a pattern predicting extraarticular manifestations? *Arthritis Rheum*, 51: 853-863.
3. Bows J, B. A. (2008). Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford)*, 47 (4): 339-402.
4. Klareskog L, P. L. (2006). Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol*, 18:650-5.
5. Gregersen PK, S. W. (1987). The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 30(11):1205-13.
6. Klareskog L, S. L. (2006). A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*, 54(1):38-46.
7. Gorman JD, D.-V. E. (2004 Nov). Particular HLA-DRB1 share epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum*, 50(11) : 3476-84.
8. Iñaki Alvarez, J. C. (2008). The Rheumatoid Arthritis-Associated Allele HLA-DR10 (DRB1\*1001) Shares Part of Its Repertoire With HLA-DR1 (DRB1\*0101) and HLA-DR4 (DRB\*0401). *Arthritis & Rheumatism*, Vol.58, No.6, 1630-1639 DOI 10.1002/art. 23503.
9. Lee HS, L. K., & Song GG, K. H. (2004). Increased susceptibility to rheumatoid arthritis in Koreans heterozygous for HLA-DRB1\*0405 and 0901. *Arthritis Rheum* , 50(11): 3468-75.
10. Wakitani S, M. N. (1997). The relationship between HLA-DRB1 alleles and disease subset of rheumatoid arthritis in Japanese. *Br J Rheumatol*, 36(6): 630-6.
11. Gonzalez-Gay MA, G.-P. C. (2002). Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* , 31 (6):355-60.
12. De Vries N, Ronningen KS, T. M.-R. (1993). HLA-DR1\*0102 is the predominant HLA-DR1 subtype. *Tissue Antigens* , 41(1); 26-30.
13. Boki KA, P. G. (1992). HLA sequence polymorphism and susceptibility of rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DR beta shared-epitope hypothesis accounts for the diseases in only a minority of Greek patients. *Arthritis Rheum*, 35(7):749-55.
14. Arias MV, D. E. (2010). Study of class I and II HLA alleles in 30 Ecuadorian patients with rheumatoid arthritis compared with alleles from healthy and affected subjects with other rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*, 50/(04): 423-33.
15. Castro F, A. E.-W. (2001). Tumor necrosis factor microsatellites and HLA-DRB1, HLA-DQA1\* Alleles in Peruvian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* , 60(8): 791-5.
16. Anaya JM, C. P.-B. (2002). Rheumatoid arthritis association in Colombian population is restricted to HLA-DRB1\*04 QRRAA alleles. *Genes Immun*, 3 (1):56-8.
17. Louzada-Junior P, F. M. (2008). A majority of Brazilian patients with rheumatoid arthritis HLA-DRB1 alleles carry both the

HLA-DRB1 shared epitope and anti-citrullinated peptide antibodies. *Braz J Med Biol Res* , 41 (6): 493-9.

18. Maria Cristina de Rosa, B. G. (2010). Modeling the Ternary Complex TCR-V $\beta$ /CollagenII (561-273)/HLA-DR4 Associated with Rheumatoid Arthritis. *Plos One* , Volume 5/ Issue 7/ e11550.

19. Lee Nelson, C. E. (1994). Rheumatoid Factor, HLA-DR4, and Allelic Variants of DRB1 in Women with Recent-onset Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* Volume 37 Number 5 , pp 673-680.

20. Johan Wallin, J. H. (1991). Association of Rheumatoid Arthritis with a Dominant DR1/Dw4/Dw14 Sequence motif, but not with T Cell Receptor Betachain Gene Alleles or Haplotypes. *Arthritis and Rheumatism* , Vol.34 No.11 .

21. Avouac J., G. L. (2009). Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated Protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis* , 95: 856-897.

22. Calin A, E. J. (1989). Destructive arthritis, rheumatoid Factor, and HLA-DR4: susceptibility versus severity, and case-control study. *Arthritis Rheum* , 32: 1221-12254.

23. Auger I, S. M. (2005). Influence of HLA-DR Genes on the Production of Rheumatoid Arthritis-Specific Autoantibodies to citrullinated Fibrinogen. *Arthritis Rheumatism* vol 52, No 11 , 3424-3432.

24. Benazet JF, R. D. (1995). HLA-DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in southern France. Absence of extraarticular disease despite expression of the shared epitope. *J Rheumatol* , 22: 607-610.

25. Isabelle Auger, M. S. (2005). Influence of HLA-DR Genes on the production

of Rheumatoid Arthritis-Specific Autoantibodies to Citrullinated Fibrinogen. *Arthritis & Rheumatism*, Vol 5, No.11, 3424-3432.

26. Raptopoulou A, S. P. (2007 ). Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of Rheumatoid Arthritis: evolving concepts. *Crit Rev Clin Lab Sci.* , 44(4):339-63.

27. Arnett FC, E. B., & Mc Shane DJ, e. a. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* , 31:315-24.

28. Gómez U Magali Justina, C. A. (2011). Study of frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Revista Bras Reumatol* , 51 (5);465-483.

29. Citera G, P. L. (2001). Influence of HLA-DR alleles on rheumatoid arthritis: susceptibility and severity in Argentine patients. *J Rheumatol* , 28(7): 1486-91.

30. Templin DW, B. G. (1994). Rheumatoid arthritis in Tlingit Indians: clinical characterization and HLA association. *J Rheumatol* , 21(7):1283-44.

31. González A, N. S. (1997). Influence of the HLA-DR beta shared epitope on susceptibility to and clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. *Ann Rheum Dis* , 56(3):191-3.

32. Teller K, B. Z. (1996). HLA-DRB1 and DQB typing of Hispanic American patients with rheumatoid arthritis: the "shared epitope" hypothesis may not apply. *J Rheumatol* , 23(8):1363-8.

33. Barquera R, Z. J.-A.-G. (2008). HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Molecular Immunology* , 45(4): 1171-78.

34. Cruyssen Vander B, N. L. (2008). Do all anti-citrullinated protein/peptide antibody tests measure the same? Evaluation of discrepancy between anti-citrullinated protein/peptide antibody tests in patients with and without rheu-

matoid arthritis. *Ann Rheum Dis* , 67:542-546.

35. Aho K, P. T. (1985). When does rheumatoid disease start? *Arthritis Rheum* , 28:485-489.