

# Determinación de Anticuerpos Antipéptido Citrulinado como Forma de Detección Oportuna para Artritis Reumatoide en Mujeres de una Región de Sonora.

## Anti-Citrullinated Peptide Antibodies by the ELISA Method in Female Patients as a Means of Early Detection for Rheumatoid Arthritis

Molina Romo Edna Delia<sup>2</sup>, Villa Reyna Ana Laura<sup>1</sup>, Santiago Reyes Natividad<sup>1</sup>, Lara Espinoza Esteban<sup>1</sup>, García Moraga María Del Carmen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Químico Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Sonora, Unidad Regional Norte. Ave. Universidad e Irigoyen s/n. Col. Ortiz, H. Caborca, Sonora. México. 83600

<sup>2</sup> Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora, Blvd. Luis Encinas y Rosales S/N. Col. Centro, Hermosillo, Sonora, México. 83000

Autor para la correspondencia: García Moraga María del Carmen; [maría.garcia@unison.mx](mailto:maría.garcia@unison.mx)

### Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una de las artropatías autoinmunes más comunes en el estado de Sonora, la investigación planteó el objetivo de determinar anticuerpos antipéptido citrulinado (anti-CCP) en pacientes femeninas de H. Caborca, utilizando el método IgG/IgA como forma de detección temprana para AR. El estudio se llevó en cuatro etapas, primeramente, se difundió la convocatoria para la selección de pacientes y la toma de muestra biológica, segundo, se determinó la presencia de factor reumatoide (FR) por el método de látex, tercero se cuantificó anti-CCP por la técnica ELISA, cuarto se realizó el análisis de los resultados obtenidos en el segundo y tercer paso utilizando el Software Office 365 Excel®. Se obtuvo respuesta de 75 postulantes para participar en el estudio. De acuerdo con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se admitió a 36 pacientes siendo 46 años la edad promedio, después del análisis de los resultados obtenidos se alcanzaron 18 pacientes positivos débil para anti-CCP y dos con producción de FR. Las pacientes que presentaron FR positivo no presentaron anti-CCP confirmando que la presencia de FR no es específica de la AR, por lo que los anti-CCP son un marcador biológico eficaz para el diagnóstico del padecimiento.

**Palabras clave:** Anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclico, artritis reumatoide, detección oportuna.

### Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common autoimmune arthropathies in the state of Sonora. The research aimed to determine anti-citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) in female patients from H. Caborca, using the IgG/IgA method as form of early detection for RA. The study was carried out in four stages, first, the call for the selection of patients and the taking of biological samples was disseminated, second, the presence of rheumatoid factor (RF) was determined by the latex method, third, anti-CCP was quantified by the ELISA technique, fourth, the analysis of the results obtained in the second and third steps was carried out using the Office 365 Excel® Software. A response was obtained from 75 applicants to participate in the study. According to the inclusion, exclusion, and elimination criteria, 36 patients were admitted, with an average age of 46 years. After analyzing the results obtained, 18 patients were weakly positive for anti-CCP and two with RF production. The patients who presented positive RF did not present anti-CCP, confirming that the presence of RF is not specific for RA, so that anti-CCP are an effective biological marker for the diagnosis of the disease.

**Key words:** Cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid arthritis, early detection.

DOI 10.46588/invurnus.v17i1.56

**Recibido** 17/06/2022

**Aceptado** 27/08/2022

**Publicado** 31/12/2022

## Introducción

La autoinmunidad se define como una respuesta inmune contra uno o varios antígenos propios. Para que se origine la autoinmunidad es necesario que exista reconocimiento previo del sistema inmune a estos antígenos propios. Este proceso se denomina autorreactividad y es fundamental tanto en la defensa contra patógenos que mimetizan nuestros antígenos como contra el cáncer. Las enfermedades autoinmunes son el resultado del daño o la pérdida de la función fisiológica en órganos y tejidos debido a una respuesta autoinmune. Esta distinción es importante, pues las respuestas autoinmunes pueden ocurrir sin enfermedad o como resultado de enfermedades causadas por otros mecanismos, como infecciones víricas (Díaz Martín y col., 2017).

Las enfermedades autoinmunes se producen cuando la respuesta inmune adaptativa (antígeno específicas) se dirige contra determinados antígenos propios. Este reconocimiento específico está mediado por linfocitos T y B. Cuando estas células autorreactivas no son controladas de forma adecuada y se diferencian en linfocitos efectores y memoria, aparece la enfermedad autoinmune. Por lo tanto, el riesgo de autoinmunidad es el precio a pagar por tener un sistema de respuesta antígeno específica (Bluestone y col., 2015). La artritis reumatoide (AR) es una de las artropatías órgano inespecíficas más frecuentes. La etiología del padecimiento yace en el reconocimiento del tejido sinovial como un antígeno, generando con ello el inicio de una respuesta inmune adaptativa. Esto induce la producción de autoanticuerpos dirigidos erróneamente hacia tejido propio, lo cual ocasiona inflamación, daño articular y finalmente, la pérdida de la función fisiológica de las articulaciones. Dicho padecimiento es de tipo crónico degenerativo debido a la producción constante de autoanticuerpos (Smolen y col., 2018).

Al inicio de la enfermedad se producen principalmente dos tipos de autoanticuerpos, el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos cíclicos citrulinados (anti-CCP). Dichos autoanticuerpos juegan un rol importante a nivel inflamatorio, osteoclastogénesis y nocicepción, por lo que se utilizan como pruebas de ayuda al diagnóstico (Bugatti y col., 2018). Debido a su baja especificidad y sensibilidad el FR ha presentado varias desventajas al paso del tiempo, ya que se ha demostrado que el anticuerpo puede ser producido en otros padecimientos no reumáticos como el lupus eritematoso sistémico y el requerimiento de altos títulos para su detección (Ge y col., 2019). Por su parte los anti-CCP han mostrado un gran avance como marcador biológico de AR gracias a su alta especificidad y sensibilidad en su diagnóstico. Los métodos de referencia para su cuantificación son los inmunoensayos ligados a enzima (ELISA), donde un antígeno inmovilizado se detecta mediante el uso de un anticuerpo unido a una enzima la cual cataliza una reacción colorimétrica que será cuantificada y la quimioluminiscencia donde se cuantifica la emisión de luz producto de una reacción química (de Moel y col., 2019). Si bien, el diagnóstico para AR se basa en la clínica del paciente (Aletaha & Smolen, 2018; Combe y col., 2015) la presencia de anti-CCP ayudan a confirmar el diagnóstico (Aletaha & Smolen, 2018).

El 80% de los pacientes con AR son del género femenino (Rubtsova y col., 2015) con una edad promedio de 35 años. En México se ha reportado una prevalencia del 1.6% de AR (Pelaez-Ballestas y col., 2011). Al no ser una enfermedad de importancia epidemiológica los casos no son reportados, lo cual conlleva a una estadística nacional casi nula o inexistente, así mismo la presencia de factores ambientales (tabaquismo, sobrepeso y obesidad) y socioeconómicos (ejemplo en industria minera, por exposición al sílice vinculado a desarrollar AR) en el estado condujo al objetivo de la investigación para la determinación de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado en 36 pacientes femeninas de Heroica Caborca, Sonora utilizando el método IgG/IgA ELISA como forma de detección temprana para artritis reumatoide.



## Materiales y métodos

El esquema metodológico del estudio fue el siguiente, primero: se difundió la convocatoria a través de redes sociales y comunicación verbal para la selección de las pacientes y la toma de muestra biológica representativa, segundo: se determinó la presencia de anticuerpos reumatoideos por el método aglutinación en látex, tercero: se cuantificó anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado por el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA), cuarto: se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos en el segundo y tercer paso utilizando el software Excel®. Todos los materiales, insumos y reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron siguiendo las indicaciones del fabricante.

Se tomaron cinco criterios de inclusión, exclusión y eliminación para la selección de los candidatos de estudio. El rango de edad para participar en el estudio fue de 30 a 55 años, debido a que es el intervalo de edad en el que inicia la enfermedad; del sexo femenino, ya que se tiene predisposición por este género; no padecer de enfermedades como lupus y artritis, de este modo se reduce la probabilidad de que los análisis de factor reumatoide interfieran con el estudio; no estar embarazada; ser residentes de la ciudad de H. Caborca, Sonora, y por último el candidato deberá de presentarse en ayunas.

La muestra requerida fue suero en ayuno obtenida por venopunción, en este líquido corporal se encuentran los anticuerpos antipéptido cíclicos citrulinados. Se realizó la toma de muestra sanguínea en el laboratorio de Química Analítica de la Universidad de Sonora campus Caborca, en un tubo BD Vacutainer® con gel separador, llevándose a cabo la separación del suero por centrifugación a 1,500 r.p.m. durante 10 minutos. La fracción sérica obtenida se trasvasó a un tubo de transporte para su posterior análisis.

La cuantificación de anti-CCP se efectuó a través del kit comercial QUANTA Lite® CCP3 IgG ELISA con número de referencia 70453 siguiendo las instrucciones del fabricante. Para este ensayo se requirió primero obtener curvas de calibración para controles y así, evaluar la correcta ejecución de la técnica. Para esto, se procesaron seis controles proporcionados por el equipo comercial (kit) siguiendo la metodología establecida en el inserto del análisis. El fundamento del ensayo se basa en la detección de las proteínas filangrina y vimentina como blancos citrulinados para la detección de anti-CCP presentes en las muestras y a través de un anticuerpo secundario unido a un cromógeno se puede cuantificar a los anti-CCP con base a la actividad de la reacción enzimática.

Previo al análisis, las muestras a evaluar debieron ser preparadas de la siguiente manera: el suero obtenido en la primera fase experimental se diluyó en una proporción 1:101 (Vol./Vol.) con HRP diluyente de muestra (diluyente proporcionado en el kit). Posteriormente, en un soporte se colocaron los 39 pocillos que eran requeridos para el ensayo, los primeros tres se utilizaron como controles (control positivo alto, positivo bajo y negativo, respectivamente) y los siguientes 36 se utilizaron para evaluar las muestras problema. Para dar inicio, se colocaron 100µL de cada control y muestra problema en sus respectivos pocillos, y se dejaron en incubación a temperatura ambiente (20-26°C) durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se retiró el contenido de los pocillos con la ayuda de una micropipeta, y se procedió a realizar una serie de tres lavados de la siguiente manera: se agregaron 200µL de buffer de lavado a cada pocillo y se retiraba para iniciar un nuevo ciclo. Al finalizar los lavados, se agregaron 100µL de HRP CCP3 IgG conjugado en cada pocillo, y se procedió a incubar bajo las mismas condiciones que la primera vez (temperatura ambiente durante 30 minutos). Transcurrido el tiempo, se efectuó nuevamente un ciclo de tres de lavados con el buffer de lavado Después, se añadieron 100µL de cromógeno TMB por pocillo y se incubó en obscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se adicionaron 100µL de HRP solución de parada y se dieron pequeños golpes con la yema del dedo con el fin de mezclar la solución. Las



lecturas de los pocillos en el equipo Stat Fax 303 Plus a 420nm como longitud de onda primaria y 630 como longitud de onda secundaria. Todos los reactivos antes mencionados fueron proporcionados por el kit comercial.

El análisis estadístico de los datos obtenido en cada lectura se estableció a través del software Office 365 Excel, siguiendo la siguiente fórmula:

$$\text{Valor de la muestra} = \frac{\text{ABS Muestra}}{\text{ABS ELISA positivo Débil}} \cdot \text{Valor ELISA positivo débil}$$

## Resultados y Discusión

Se obtuvo una respuesta de 75 aspirantes interesadas en participar en este estudio. De acuerdo con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación establecidos, se admitieron a 36 pacientes con un margen de edad entre 35 a 59 años, siendo 46 años la edad promedio. El grupo de pacientes admitido se clasificó según su edad en tres grupos. El primer grupo corresponde a 8 pacientes con edades entre 30 y 39 años; el segundo con 17 pacientes con edades entre 40 y 49 años; por último, el tercer grupo con 11 pacientes con edades entre 50 y 60 años. Se procesaron los cinco calibradores proporcionados por los ensayos comerciales adquiridos para la cuantificación de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, cuyos resultados se muestran en la tabla 1. Al comparar los datos obtenidos con los valores de referencia proporcionados en el inserto del set de pruebas, se observa una igualdad en los valores lo que permite validar la técnica y los resultados obtenidos.

**Tabla 1.** Resultados del procesamiento de calibradores para la generación de la curva estándar.

Calibrador <sup>1</sup>	Absorbancia a 450 nm	Valor (U/mL) <sup>2</sup>	Valor de referencia (U/mL) <sup>3</sup>
A	0.205	15.6	15.62
B	0.395	31.2	31.25
C	0.626	62.5	62.5
D	0.864	125	125
E	1.422	250	250

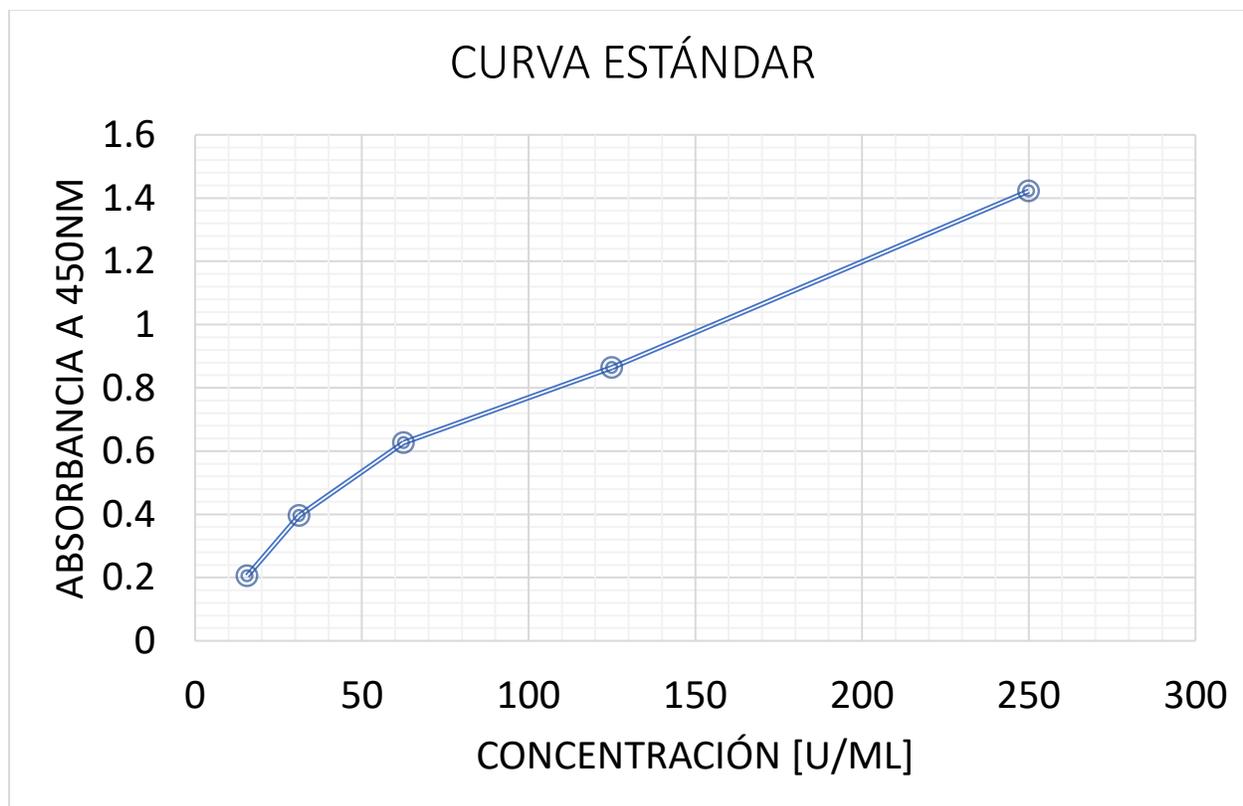
<sup>1</sup> Proporcionados por el kit comercial QUANTA Lite® CCP3 IgG ELISA

<sup>2</sup> Valor obtenido después de realizar el análisis estadístico.

<sup>3</sup> Valor marcado por el inserto del kit comercial QUANTA Lite® CCP3 IgG ELISA

Con los datos obtenidos del ensayo con calibradores, se generó el gráfico de la curva estándar que se muestra en la figura 1. Esta curva estándar se utilizó de apoyo para cuantificar anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado de las 36 muestras problema.





**Figura 1.** Curva estándar para la cuantificación de anticitrulinas. En el eje de las abscisas se observa la concentración de los calibradores (U/mL), en el eje de las ordenadas se denota una escala de 0 a 1.6 de la absorbancia a 450nm.

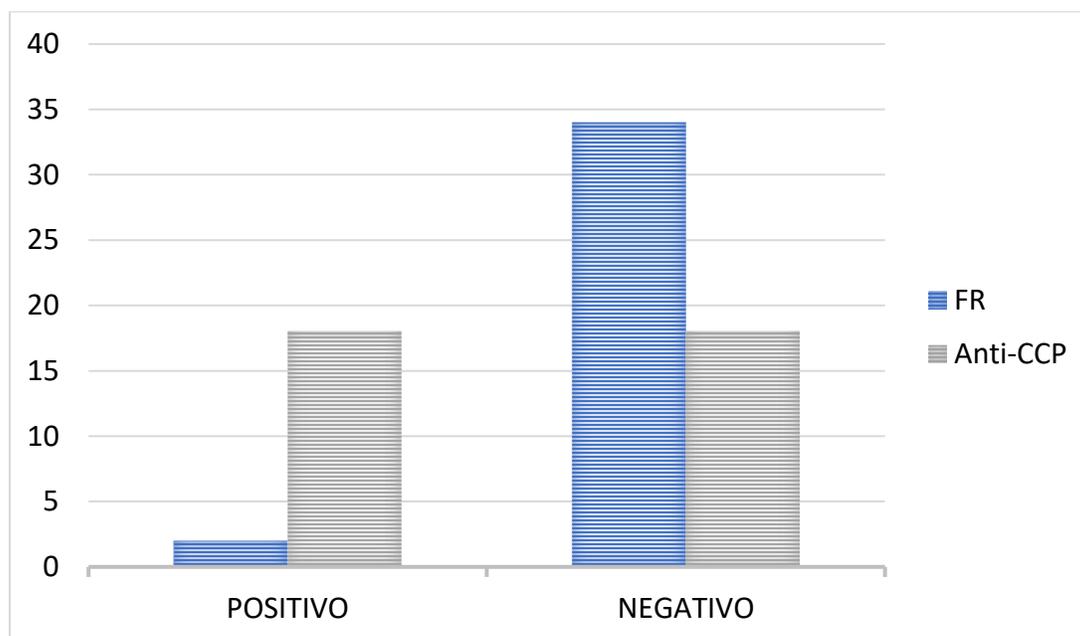
Los valores que indican resultados negativos van de 0.0 a 20 U/mL. Los resultados positivos van de 20.1 hacia arriba. Los valores de 20.1 a 39 U/mL indican positivo débil, mientras que los resultados por encima de 39.1 U/mL son considerados como positivo fuerte. Acorde al análisis de los datos realizado con el Software Office 365 Excel® se obtuvieron tres grupos de pacientes de la siguiente manera: En el primer grupo de pacientes, cinco de las ocho se reportaron como positivo débil, equivalente a un 62.5%; en el segundo grupo, 7 de las 17 pacientes, equivalente a un 41.17%; por último 6 de las 11 pacientes del tercer grupo, equivalente a un 54.54%. Según la Asociación Mexicana de Familiares y Pacientes con Artritis Reumatoide A.C. (AMEPAR) la edad promedio del inicio de los síntomas ocurre a los 46 años, en este estudio se observa que la presencia de los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado puede ser detectado en edades más tempranas, logrando un diagnóstico precoz de artritis reumatoide.

Los criterios del ACR/EULAR del 2010 son utilizados como el “estándar de oro” para la clasificación de AR. Según lo establecido por dichos organismos, la presencia de FR y anti-CCP contribuye a dos puntos si son detectados y tres si sus niveles triplican el límite normal. Al examinar los resultados, señalan que las pacientes que presentaron anti-CCP obtuvieron dos puntos en serología, pero no son suficientes para lograr el puntaje requerido para entrar en la clasificación, denotando que debieron presentar algún otro signo o síntoma, mismos que según la entrevista realizada no presentaban y/o fueron omitidos por las pacientes.



Los anti-CCP pueden ser detectados en el inicio de la AR lo que genera una ventaja para el inicio del tratamiento con los fármacos modificadores de enfermedad (FAME), las 18 pacientes que presentan títulos bajos de anti-CCP deberían iniciar un tratamiento dentro de los siguientes dos años para lograr una remisión del padecimiento y detener el daño articular (Burmester & Pope, 2017; Singh y col., 2016). Según Peláez-Ballestas en 2011, México presentó una prevalencia del 1.6% de AR en el país, mientras nosotros al estudiar una pequeña población encontramos una prevalencia de 50% de anti-CCP lo cual podría derivarse en pacientes con AR, esto nos demuestra que la prevalencia actual de esta enfermedad puede ser mucho mayor pero la carencia de estadísticas o un diagnóstico oportuno y correcto disminuye su impacto social e impide que autoridades sanitarias consideren necesario generar un grupo especializado para su estudio. Estos resultados podrían sugerir que tal vez Caborca o bien Sonora, sean de las entidades con estadísticas elevadas debido a la presencia de factores genéticos y ambientales que predisponen a padecer AR como lo es el sobrepeso, obesidad, tabaquismo entre otros.

En la figura 2 se muestra la comparación de los resultados obtenidos de factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado. Las dos pacientes que con FR positivo carecen de la producción de anti-CCP, exhibiendo que los anticuerpos reumatoideos no solo se producen como respuesta a la AR. En un estudio realizado en 2015 con 279 pacientes diagnosticados con AR precoz, se correlacionaron los anticuerpos FR y anti-CCP con la erosión articular, demostrando que la doble positividad ante FR y anti-CCP conduce a un mayor daño articular a través de los años. Si comparamos nuestros resultados con los de H. W. Van Steenbergen, se deduce que las pacientes con producción de anti-CCP de nuestro estudio desarrollaran daño tisular en menor medida que los pacientes estudiados por Steenbergen (Van Steenbergen y col., 2015).



**Figura 2.** Comparación de los resultados para factor reumatoide y anticuerpos anticitrulina.



Desde hace unas décadas se sabe que existe un factor de susceptibilidad genética en la AR que contribuye en un 50% a 60% al desarrollo de la enfermedad. Estudios realizados por Firestein (2017) encontraron la asociación de la AR con el gen HLADRB1\*04 y algunos de sus alelos (\*0401, \*0404, \*0405 o \*0408) y otros alelos HLADRB que codifican para una misma secuencia de aminoácidos de la tercera región hipervariable de la cadena beta de la molécula HLA, una región que es fundamental en el proceso antigénico y conocida como epítipo reumatoide o epítipo compartido. Tomando en cuenta la predisposición genética para el desarrollo de AR realizamos la conjetura que las pacientes que podrían derivarse a población con AR tienen altas probabilidades de expresar los genes codificadores para la molécula HLA, dicha probabilidad aumenta de 2 a 10 veces si cuentan con un familiar en primer grado con diagnóstico confirmado de AR (Firestein & McInnes, 2017; Malmström y col., 2017).

Una investigación realizada por Ramírez (2020) enfocada en la etiología de la AR describe varios factores ambientales que conducen a un mayor porcentaje para el desarrollo del padecimiento. La exposición al tabaco es un factor de riesgo importante para el desarrollo de AR debido a que afecta múltiples órganos de diferentes sistemas, principalmente respiratorio y cardiovascular, pero también afecta el sistema inmune produciendo una respuesta inflamatoria. Se ha observado que el tabaco afecta la respuesta inmune tanto celular como humoral, lo cual podría tener efectos pro-inflamatorios como inmunosupresores a través de diversos mecanismos, considerando al tabaquismo como el principal factor de riesgo ambiental asociado a la AR inferimos que las pacientes positivas para anti-CCP tienden a una exposición crónica a dicha sustancia. Así mismo, el contacto con cristales de sílice es un factor de riesgo de AR. Este material lo encontramos principalmente en la industria minera, de construcción, cerámicas, vidrio, agricultura y sectores como la electrónica. Sonora es el estado con mayor actividad minera del país, por su parte en la región de H. Caborca se encuentra la mayor cantidad de minas activas del estado. Suponiendo que las pacientes estén expuestas a los cristales de sílice, se podría atribuir que la producción de anti-CCP ha sido influenciada por este contacto, dicho fenómeno fue demostrado por Vihlborg en 2017. (Ramírez, 2020; Vihlborg y col., 2017).

El conjunto de factores de riesgo de AR presentes en el estado aumenta la probabilidad de que las mujeres sonorenses desarrollen AR en una edad más temprana, por lo que las autoridades sanitarias estatales debieran tomar medidas necesarias para la investigación, diagnóstico y prevención de la AR con el fin de llevar un mejor control de la enfermedad.

## Conclusiones

De las pacientes estudiadas, dos poseen anticuerpos reumatoideos lo cual representa un 5.55% del total de la población de estudio. El 50% de la población estudiada (18 de 36) conserva anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado. Las pacientes que presentaron anticuerpos reumatoideos no presentaron anticuerpos anticitrulina, lo cual confirma que la presencia de FR no es específica para el diagnóstico de artritis reumatoide. Los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado son un marcador biológico eficaz para el diagnóstico precoz de artritis reumatoide. Acorde a los resultados obtenidos se deduce que en la región de H. Caborca, Sonora se tienen altos índices de prevalencia de AR en mujeres de 35 a 59 años.



## Referencias

1. Aletaha, D., & Smolen, J. S. 2018. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*, 320(13), 1360-1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
2. Bluestone, J. A., Bour-Jordan, H., Cheng, M., & Anderson, M. 2015. T cells in the control of organ-specific autoimmunity. *J Clin Invest*, 125(6), 2250-2260. <https://doi.org/10.1172/jci78089>
3. Bugatti, S., Manzo, A., Montecucco, C., & Caporali, R. 2018. The Clinical Value of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis [10.3389/fmed.2018.00339]. *Frontiers in Medicine*, 5, 339.
4. Burmester, G. R., & Pope, J. E. 2017. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 389 (10086), 2338-2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5. PMID: 28612748.
5. Combe, B., Lukas, C., & Morel, J. 2015. Artritis reumatoide del adulto: epidemiología, clínica y diagnóstico. *EMC - Aparato Locomotor*, 48(4), 1-17. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(15\)74992-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1286-935X(15)74992-0)
6. de Moel, E. C., Derksen, V. F. A. M., Trouw, L. A., Bang, H., Collée, G., Lard, L. R., Ramiro, S., Huizinga, T. W. J., Allaart, C. F., & Toes, R. E. M. 2019. In rheumatoid arthritis, changes in autoantibody levels reflect intensity of immunosuppression, not subsequent treatment response. *Arthritis research & therapy*, 21(1), 28.
7. Díaz Martín, D., Barcenilla Rodríguez, H., Úbeda Cantera, M., & Muñoz Zamarrón, L. 2017. Autorreactividad y autoinmunidad. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1418-1427. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.med.2016.12.011>
8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.med.2016.12.011>
9. Firestein, G. S., & McInnes, I. B. 2017. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*, 46(2), 183-196.
10. Ge, C., Xu, B., Liang, B., Lönnblom, E., Lundström, S. L., Zubarev, R. A., Ayoglu, B., Nilsson, P., Skogh, T., & Kastbom, A. 2019. Structural basis of cross-reactivity of anti-citrullinated protein antibodies. *Arthritis & Rheumatology*, 71(2), 210-221.
11. Malmström, V., Catrina, A. I., & Klareskog, L. 2017. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nature Reviews Immunology*, 17(1), 60.
12. Pelaez-Ballestas, I., Sanin, L. H., Moreno-Montoya, J., Alvarez-Nemegyei, J., Burgos-Vargas, R., Garza-Elizondo, M., Rodriguez-Amado, J., Goycochea-Robles, M. V., Madariaga, M., Zamudio, J., Santana, N., & Cardiel, M. H. 2011. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*, 86, 3-8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100951>
13. Ramírez, C. 2020. Factores ambientales que despiertan enfermedades silenciosas. *Divulgación Científica*(3), 46-49.
14. Rubtsova, K., Marrack, P., & Rubtsov, A. V. 2015. Sexual dimorphism in autoimmunity. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(6), 2187-2193. <https://doi.org/10.1172/JCI78082>
15. Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges Jr, S. L., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., Vaysbrot, E., McNaughton, C., Osani, M., & Shmerling, R. H. 2016. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*, 68(1), 1-26.
16. Smolen, J. S., Aletaha, D., Barton, A., Burmester, G. R., Emery, P., Firestein, G. S., Kavanaugh, A., McInnes, I. B., Solomon, D. H., Strand, V., & Yamamoto, K. 2018. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18001. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
17. Van Steenberghe, H. W., Ajeganova, S., Forslind, K., Svensson, B., & Van Der Helm-van Mil, A. H. M. 2015. The effects of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibodies on bone erosions in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(1), e3-e3.
18. Vihlborg, P., Bryngelsson, L., Andersson, L., & Graff, P. 2017. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. *BMJ open*, 7(7).

**Cómo citar este artículo:** Molina Romo E.D, Villa Reyna A.L, Santiago Reyes N, Lara Espinoza E., García Moraga M. (2022). Determinación de Anticuerpos Antipéptido Citrulinado como Forma de Detección Oportuna para Artritis Reumatoide en Mujeres de una Región de Sonora. *INVURNUS*, 17 (1) 1-8.

