

---

## IMPORTANCIA DE LA CALPROTECTINA SÉRICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

### IMPORTANCE OF SERUM CALPROTECTIN IN RHEUMATOID ARTHRITIS

<sup>1</sup>Gonzalez Asqui, Anthony Fernando.

<sup>1</sup>Universidad Técnica de Ambato. Ambato. Tungurahua. Ecuador. E-mail: [fernandoag1999@gmail.com](mailto:fernandoag1999@gmail.com) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5363-8428>

<sup>1</sup>Gonzalez Asqui, Anthony Fernando. **IMPORTANCIA DE LA CALPROTECTINA SÉRICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE**. Rev UNIANDES Ciencias de la Salud 2024 may-ago; 7(2): 167 – 184.

---

<https://doi.org/10.61154/rucs.v7i2.3412>

Recibido: **26/12/2023**

Revisado: **10/02/2024**

Aprobado: **19/03/2024**

Publicado: **01/05/2024**

## RESUMEN

**Introducción:** La artritis reumatoide es una patología inflamatoria autoinmune heterogénea, que ocasiona dolor, degradación del cartílago, lesión articular, y deterioro funcional que puede desencadenar en discapacidad y muerte. Las causas que producen esta enfermedad todavía son inciertas, pero factores genéticos y ambientales tienen un rol imprescindible en el desarrollo de artritis reumatoide. **Objetivo:** Investigar a través de la evidencia científica sobre la importancia de la calprotectina en la artritis reumatoide. **Materiales y método:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando la metodología PRISMA, sobre la calprotectina sérica en la artritis reumatoide mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase,

Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey durante el periodo 2013-2024.

**Resultado:** La revisión sistemática proporcionó 3 025 registros, de los tantos 15 eran elegibles; de estos, 5 no aportaron nuevos datos, quedando incluidos 10 artículos científicos. **Conclusión:** La calprotectina es un excelente biomarcador activo de procesos inflamatorios y promete ser de gran utilidad en el diagnóstico y en la actividad de la artritis reumatoide.

**Palabras clave:** Calprotectina, artritis reumatoide, inflamación, reumatología, reactantes de fase aguda.

## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid arthritis is a heterogeneous autoimmune inflammatory pathology that causes pain, cartilage degradation, joint injury, and functional impairment that can lead to disability and death. The causes of this disease are still uncertain, but genetic and environmental factors play an essential role in the development of rheumatoid arthritis. **Objective:** To investigate through scientific evidence the importance of calprotectin in rheumatoid arthritis. **Materials and methods:** A systematic review of the literature was conducted using the PRISMA methodology on serum calprotectin in rheumatoid arthritis by searching articles in the WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed and ClinicalKey databases during the 2013-2024 period. **Result:** The systematic review provided 3 025 records, of which 15 were eligible; Of these, 5 did not provide new data, including 10 scientific articles. **Conclusion:** Calprotectin is an excellent active biomarker of inflammatory processes and promises to be very useful in the diagnosis and activity of rheumatoid arthritis.

**Key words:** Calprotectin, rheumatoid arthritis, inflammation, rheumatology, acute-phase proteins.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una patología inflamatoria autoinmune heterogénea (1–8), que ocasiona dolor (1,9), degradación del cartílago y hueso, lesión articular y deterioro funcional lo que podría desencadenar en discapacidad y muerte (1–7). El 1% de la población mundial se encuentra afectada por la AR (10–15) y el comienzo llega como

punto máximo entre los 40 y los 50 años, aunque puede ser detectable en niños y jóvenes de todas las edades. El riesgo AR se eleva en personas mayores de 60 años (16).

Las mujeres se encuentran afectadas al menos unas tres veces más en relación a los hombres (16,17), pero las diferencias de género son menos notables en pacientes de la tercera edad (16). La lesión articular podría ser prevenible a través de un diagnóstico precoz y al mismo tiempo podría dirigir a mejores resultados duraderos. El daño articular permanente inicia dentro de los dos primeros años de la enfermedad, por lo tanto, la terapia dirigida a esta patología es primordial dentro de los 3 a 6 primeros meses del inicio de la patología (5).

Las causas que producen esta enfermedad todavía es incierto (1,10,18,19), pero factores genéticos (8,13) y ambientales tienen un rol imprescindible en el desarrollo de AR (10,20). La herencia y predisposición genética se cree que es del 50 al 60% lo que produce un efecto importante en la vulnerabilidad a la AR, mientras que la adicción a los cigarrillos, la exposición a la sílice y la enfermedad periodontal se consideran factores de riesgo de origen ambiental en el progreso de AR, por lo tanto, en conjunto los factores de riesgo genéticos así como los ambientales juegan un papel esencial en la AR, y es probable que se necesiten diversos factores de riesgo previo a obtener el umbral en el que provoca la AR. El avance de la afección abarca sinovitis asintomática y a la vez acontece el inicio y disipación de autoinmunidad frente a autoproteínas modificadas que puede acontecer años antes de que inicien la sintomatología clínica (17).

Si bien los marcadores reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) (21,22) han sido utilizados tradicionalmente en el diagnóstico de AR (21,23), aunque su valor predictivo es limitado aun (16). La aparición de un nuevo biomarcador como la calprotectina ha permitido que sea de gran interés en demostrar un diagnóstico clínico prometedor en la AR. La calprotectina (CLP) está conformada por dos proteínas de unión del ion calcio que forma un complejo heterodimérico y son parte de la familia de proteínas S-100, S100A8 y S100A9 (24-30), las cuales poseen funciones antiinflamatorias y antibacterianas (24,31).

La CLP está compuesta al menos de dos tercios del contenido de proteína citosólica soluble de los neutrófilos (26,29), y estas células inmunitarias son las encargadas en liberar CLP en procesos inflamatorios debido a su rol relevante en la migración y estimulación de los leucocitos (26). De la misma manera, la CLP puede ser detectada en distintas concentraciones en monocitos macrófagos, células epiteliales y plaquetas (24). La CLP participa en diversos mecanismos celulares como: la progresión del ciclo celular, proliferación, diferenciación, quimiotaxis, migración de forma dependiente del calcio y la supervivencia, así como en la regulación redox, la fosforilación de proteínas y el reordenamiento de los componentes del citoesqueleto (24).

El objetivo de este estudio es investigar a través de la evidencia científica sobre la importancia de la calprotectina en la artritis reumatoide.

## **MÉTODO**

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura utilizando la metodología PRISMA sobre la importancia de la calprotectina sérica en el diagnóstico clínico de artritis reumatoide mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey durante el periodo 2013-2024.

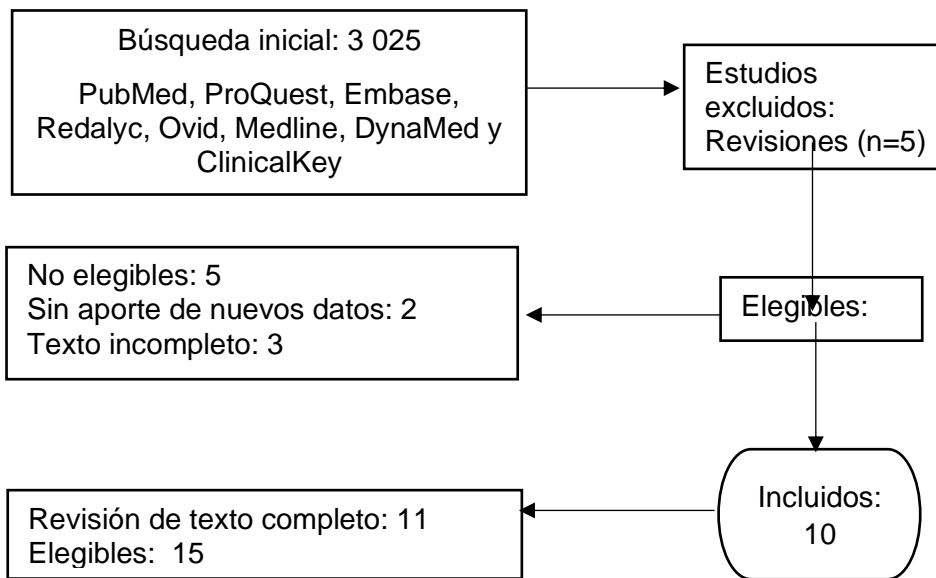
Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión referencias en texto completo y textos en inglés y español. Se hizo la búsqueda con descriptores en ciencias de la salud (DeCS) de Bireme y los Medical Subject Headings (Mesh) de la National Library of Medicine en inglés. Se emplearon dos modelos para combinar estadísticamente los resultados, el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios, lo cual permitió resumir de manera sintética los elementos fundamentales de la calprotectina sérica en el diagnóstico clínico de artritis reumatoide. Se utilizó palabras clave y operadores booleanos. Las palabras clave seleccionadas fueron “calprotectin”, “serum calprotectin”, “serum calprotectin in rheumatoid arthritis”, “rheumatoid arthritis”. Los operadores booleanos utilizados fueron AND y OR.

Los criterios de exclusión fueron artículos que no presentaban información completa y estudios con más de 12 años de publicación. Los criterios de inclusión fue artículos en acceso libre y artículos que puedan ser descargados de manera completa.

## RESULTADOS

La figura 1, representa el proceso de búsqueda y selección de documentos. La cifra total de búsqueda inicial fue de 3 025. La cifra total de los artículos a texto completo examinados en la determinación de su elegibilidad fue de 13, la cifra total de artículos excluidos que no tenían relación evidente con los criterios de inclusión fue 3, producto a la escasa información de datos recientes, artículos con más de 12 años de publicación, y textos incompletos de los artículos científicos, mientras que el número total de estudios incluidos en la revisión sistemática fue de 10 publicaciones.

**Figura 1.** Resultados de la importancia de la calprotectina sérica en la artritis reumatoide



La Tabla 1 representa los resultados más significativos de las publicaciones incluidas en este estudio, donde se destaca que todos los estudios enfatizan la gran importancia de la calprotectina sérica en la artritis reumatoide.

**Tabla 1.** Síntesis de diversas investigaciones originales y de revisión bibliográfica sobre la calprotectina en la artritis reumatoide.

<b>TÍTULO DEL ARTÍCULO</b>	<b>AUTOR/AUTORES</b>	<b>AÑO</b>	<b>ESTUDIO</b>	<b>APORTE</b>
From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis (1).	Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R.	2022	Artículo de revisión.	Calprotectina como nuevo biomarcador en la artritis reumatoide.
Serum Calprotectin is Indicating Clinical and Ultrasonographic Disease Activity in Rheumatoid Arthritis, even with Normal C-Reactive Protein Levels (27).	Torgutalp M, Yayla ME, Eroglu DS, Dincer ABK, Yurteri EU, Okatan IE, et al.	2021	Artículo original	La calprotectina sérica indica actividad clínica y ecográfica de la enfermedad en la artritis reumatoide
Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis (32).	Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, Martinez Prat L, Mahler M, Bentow C, et al	2020	Artículo original	Calprotectina sérica como biomarcador promesa en artritis reumatoide.

The Role of Calprotectin in Rheumatoid Arthritis (33).	Wang Q, Chen W, Lin J.	2019	Artículo de revisión.	Calprotectina como marcador en la artritis reumatoide.
Serum Calprotectin in Rheumatoid Arthritis: A Promising Diagnostic Marker, How Far Is It Related to Activity and Sonographic Findings? (34).	Mansour HE, Abdullrhman MA, Mobasher SA, El Mallah R, Abaza N, Hamed F, et al	2017	Artículo original	Calprotectina sérica en la artritis reumatoide como marcador promesa en el diagnóstico.
Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis (35).	Bae SC, Lee YH	2017	Metaanálisis	Correlación de niveles de calprotectina con la actividad de artritis reumatoide.
Pre-analytical and analytical confounders of serum calprotectin as a biomarker in rheumatoid arthritis (36).	Van Hoovels L, Vander Cruyssen B, Bogaert L, Van Den Brent S, Bossuyt X.	2019	Artículo de revisión.	Calprotectina sérica como biomarcador en artritis reumatoide.
Calprotectin in rheumatoid arthritis : association with disease activity in a	García-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, Ueberschlag ME,	2013	Artículo original	Asociación de la actividad de la

cross-sectional and a longitudinal cohort (37).	Jermann TM, Cara C, et al			artritis reumatoide y la calprotectina.
Serum calprotectin (S100A8/9): an independent predictor of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis (38).	Hurnakova J, Zavada J, Hanova P, Hulejova H, Klein M, Mann H, et al	2015	Artículo original	Calprotectina sérica como predictor independiente en pacientes con artritis reumatoide.
Clinical significance of serum calprotectin level for the disease activity in active rheumatoid arthritis with normal C-reactive protein (39).	Wang Y & Liang Y.	2019	Artículo original	Significancia clinica de calprotectina sérica en la actividad de artritis reumatoide.

## DISCUSIÓN

En la revisión sistemática de esta investigación se encontró que la calprotectina es una proteína que leucocitos y otras células inmunitarias activas expulsan (1,40–42) e incrementan las concentraciones de CLP en plasma y suero en la artritis reumatoide (1). La CLP es también conocido como un excelente biomarcador activo y promete ser de



gran utilidad en la AR (32). Un nivel alto de CLP en sangre de pacientes diagnosticados con AR se relacionó con la PCR, y la velocidad de sedimentación globular (VSG) (33).

Mansour *et al.* (34) evidenció en su investigación un incremento alto en los niveles séricos de CLP en pacientes con AR, a comparación de los controles obteniendo una correlación óptima con los niveles de factor reumatoide. Además, encontraron que las concentraciones séricas de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA) y calprotectina sérica poseían correlaciones positivas directas. El estudio concluye mencionando que la CLP sérica es útil en el diagnóstico de AR a un nivel de corte de 93,9 mg/dL con una sensibilidad del 88,6% y una especificidad del 100% (34).

Un metaanálisis conformado por 16 estudios donde incluía 849 pacientes con AR y 266 controles también descubrió que niveles séricos de CLP fueron relativamente más altos en el grupo que padece la enfermedad en relación con el grupo control. Aquellos investigadores obtuvieron una gran correlación positiva con el progreso de la AR medida a través de la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28) y PCR (35). La CLP y la PCR sérica tenían concentraciones altas en pacientes con AR con una DAS28 >5,1 a diferencia de los pacientes con una puntuación DAS28 menor (17).

La calprotectina sérica se correlaciona con la CLP del líquido sinovial y se relaciona significativamente con los reactantes de fase aguda y la evolución clínica de la enfermedad (19). La expresión elevada de calprotectina se ha evidenciado en pacientes con enfermedades reumáticas dado que han encontrado concentraciones altas de calprotectina en plasma, suero y muestras fecales de pacientes con AR (1). A pesar de los resultados prometedores de la CLP en enfermedades reumáticas, se necesita aun investigaciones más amplias y estandarización de ensayos en pacientes con AR para definir la participación de CLP como biomarcador útil en el monitoreo de la AR o la respuesta a inmunoterapias, como sucede con la CLP fecal presente en la enfermedad inflamatoria intestinal (1).

Por otra parte, Inciarte *et al.* (1) encontró una asociación significativa entre las concentraciones de CLP y la actividad de la AR. Torgutalp *et al* (27) demostró que los reactantes de fase aguda de uso común, como la PCR y la VSG, no tienen la capacidad para reflejar la actividad real de la enfermedad y pueden mantenerse estables aunque

exista el proceso inflamatorio en curso. El 50% de pacientes con AR activa tienen concentraciones normales de PCR. Un estudio prospectivo de pacientes con AR y valores normales de PCR afirma una fuerte relación entre los niveles de calprotectina y la actividad de la enfermedad (32). Otro estudio de 80 pacientes con AR demostró que la calprotectina permaneció aumentada en pacientes que poseían un cambio en la enfermedad de moderada a grave (27). Wang & Liang (39) encontraron que el valor predictivo de la CLP para evaluar la evolución de la AR con PCR normal sirve como un marcador de la enfermedad, a diferencia de otros marcadores predictores como PCR, ACPA (43) y RF-IgA. Resultados similares se encontraron en otras investigaciones, donde la CLP está estrechamente relacionado como un biomarcador inflamatorio en la actividad de AR (33,36,37,39,44–49) y sus niveles altos tienen correlación con reactantes de fase aguda, DAS28 e índice simplificado de actividad de la enfermedad (SDAI) (37,44).

En la práctica clínica la CLP demuestra ser un marcador de enfermedad en pacientes con AR crónica tratados con metotrexato (MTX). La PCR y la VSG no tienen una correlación fuertemente asociada con la gravedad de la enfermedad, debido a su baja sensibilidad y especificidad, a diferencia de la calprotectina plasmática (50). En un estudio transversal de 87 pacientes que recibieron un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF), la calprotectina mostró ser más precisa que los reactantes de fase aguda en el progreso de la enfermedad (16). A diferencia de la PCR y la VSG, la concentración de calprotectina sérica es relativamente alta en pacientes que necesitaban tratamiento con anticuerpos monoclonales dentro del primer año después del diagnóstico de AR (36). La calprotectina sérica podría tener un rol esencial como indicador auspicioso del proceso inflamatorio de la AR y tiene una probable superioridad sobre la PCR (27). Estos estudios coinciden una vez más que la CLP evalúa de manera precisa la enfermedad de pacientes con AR activa en lugar de marcadores tradicionales de fase aguda (27,32,33,38,39).

## **CONCLUSIÓN**

La calprotectina es un excelente biomarcador activo de procesos inflamatorios y promete ser de gran utilidad con relación a la proteína C reactiva (PCR) en la artritis reumatoide. Un nivel alto de CLP en sangre de pacientes diagnosticados con AR se relacionó con la

PCR, y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Existe una asociación significativa entre las concentraciones de CLP y la actividad de la AR. La PCR y la VSG no tienen una correlación con la gravedad de la enfermedad, debido a su baja sensibilidad y especificidad, a diferencia de la calprotectina plasmática que si lo posee.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol* [Internet]. el 3 de noviembre de 2022 [citado el 5 de enero de 2024];13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36405711/>
2. Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari P V., Drosos AA. Epidemiology of rheumatoid arthritis: genetic and environmental influences. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2022 [citado el 5 de enero de 2024];18(9):923–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35904251/>
3. Pope JE. Management of Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *RMD open* [Internet]. el 7 de mayo de 2020 [citado el 5 de enero de 2024];6(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385141/>
4. Daikh DI. Rheumatoid arthritis: Evolving recognition of a common disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. el 1 de marzo de 2022 [citado el 5 de enero de 2024];36(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35249826/>
5. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Bahrami AA, et al. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. *Cells* [Internet]. el 1 de noviembre de 2021 [citado el 5 de enero de 2024];10(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34831240/>
6. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. el 1 de febrero de 2021 [citado el 19 de enero de 2024];51(1):219–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33385862/>

7. Bezuidenhout JA, Pretorius E. The Central Role of Acute Phase Proteins in Rheumatoid Arthritis: Involvement in Disease Autoimmunity, Inflammatory Responses, and the Heightened Risk of Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. el 1 de junio de 2020 [citado el 19 de enero de 2024];46(4):465–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438423/>
8. Kronzer VL, Davis JM. Etiologies of Rheumatoid Arthritis: Update on Mucosal, Genetic, and Cellular Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. el 1 de abril de 2021 [citado el 19 de enero de 2024];23(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646410/>
9. Davis JM. Rheumatoid Arthritis: A Severe Disease That Preventive Approaches Would Greatly Benefit. *Clin Ther* [Internet]. el 1 de julio de 2019 [citado el 19 de enero de 2024];41(7):1240–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196648/>
10. Zhao T, Wei Y, Zhu Y, Xie Z, Hai Q, Li Z, et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol* [Internet]. el 8 de septiembre de 2022 [citado el 5 de enero de 2024];13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36159786/>
11. Bhamidipati K, Wei K. Precision medicine in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. el 1 de marzo de 2022 [citado el 15 de enero de 2024];36(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35248489/>
12. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2021 [citado el 15 de enero de 2024];30(160). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168062/>
13. Ciechomska M, Roszkowski L, Maslinski W. DNA Methylation as a Future Therapeutic and Diagnostic Target in Rheumatoid Arthritis. *Cells* [Internet]. el 1 de septiembre de 2019 [citado el 19 de enero de 2024];8(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443448/>
14. Savvateeva E, Smoldovskaya O, Feyzkhanova G, Rubina A. Multiple biomarker

- approach for the diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2021 [citado el 19 de enero de 2024];58(1):17–28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552254/>
15. DiBaise M, Kohn S. Diagnosing and managing patients with rheumatoid arthritis. *JAAPA* [Internet]. el 1 de mayo de 2021 [citado el 19 de enero de 2024];34(5):27–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33870928/>
  16. Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Med Clin North Am* [Internet]. el 1 de marzo de 2021 [citado el 5 de enero de 2024];105(2):355–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589108/>
  17. Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 1 de enero de 2022 [citado el 5 de enero de 2024];23(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35055087/>
  18. Boissier MC, Biton J, Semerano L, Decker P, Bessis N. Origins of rheumatoid arthritis. *Jt bone spine* [Internet]. el 1 de julio de 2020 [citado el 19 de enero de 2024];87(4):301–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812725/>
  19. Zamanpoor M. The genetic pathogenesis, diagnosis and therapeutic insight of rheumatoid arthritis. *Clin Genet* [Internet]. el 1 de mayo de 2019 [citado el 19 de enero de 2024];95(5):547–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578544/>
  20. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells* [Internet]. el 1 de noviembre de 2021 [citado el 19 de enero de 2024];10(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34831081/>
  21. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells* [Internet]. el 3 de abril de 2020 [citado el 15 de enero de 2024];9(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32260219/>
  22. Aishah Wan S, Lay Teh C, Kiet Cheong Y, Tirmizi Jobli A. Delayed diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis in Sarawak General Hospital.

23. d'Angelo DM, Attanasi M, Di Donato G, Lapergola G, Flacco M, Chiarelli F, et al. The Role of Serum Calprotectin in Defining Disease Outcomes in Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Pilot Study. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 1 de enero de 2023 [citado el 19 de enero de 2024];24(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36675189/>
24. Kotsiou OS, Papagiannis D, Papadopoulou R, Gourgoulisanis KI. Calprotectin in Lung Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 2 de febrero de 2021 [citado el 5 de enero de 2024];22(4):1–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567747/>
25. Frade-Sosa B, Ponce A, Inciarte-Mundo J, Morlà R, Ruiz-Esquide V, Macías L, et al. Plasma calprotectin as a biomarker of ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis patients receiving IL-6 antagonists or JAK inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2022 [citado el 8 de enero de 2024];14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36148395/>
26. Hantouly AT, Salameh M, Toubasi AA, Salman LA, Alzobi O, Ahmed AF, et al. Synovial fluid calprotectin in diagnosing periprosthetic joint infection: A meta-analysis. *Int Orthop* [Internet]. el 1 de mayo de 2022 [citado el 5 de enero de 2024];46(5):971–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35233711/>
27. Torgutalp M, Yayla ME, Eroglu DS, Dincer ABK, Yurteri EU, Okatan IE, et al. Serum Calprotectin is Indicating Clinical and Ultrasonographic Disease Activity in Rheumatoid Arthritis, even with Normal C-Reactive Protein Levels. *Mediterr J Rheumatol* [Internet]. el 1 de marzo de 2021 [citado el 8 de enero de 2024];32(1):56–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34386702/>
28. Hammer HB, Pedersen SL, Jonsson MK, Mathsson-Alm L, Gehring I, Sexton J, et al. Calprotectin, a sensitive marker of inflammation, is robustly assessed in plasma from patients with early or established rheumatoid arthritis by use of different laboratory methods. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2023 [citado el 18 de enero de 2024];83(5):330–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37343245/>

29. Mylemans M, Nevejan L, Van Den Breemt S, Stubbe M, Cruyssen B Vander, Moulakakis C, et al. Circulating calprotectin as biomarker in neutrophil-related inflammation: Pre-analytical recommendations and reference values according to sample type. Clin Chim Acta [Internet]. el 1 de junio de 2021 [citado el 18 de enero de 2024];517:149–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33689693/>
30. Manfredi M, Van Hoovels L, Benucci M, De Luca R, Coccia C, Bernardini P, et al. Circulating Calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases. Autoimmun Rev [Internet]. el 1 de mayo de 2023 [citado el 18 de enero de 2024];22(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36781037/>
31. Niemelä M, Niemelä O, Bloigu R, Bloigu A, Kangastupa P, Juvonen T. Serum Calprotectin, a Marker of Neutrophil Activation, and Other Mediators of Inflammation in Response to Various Types of Extreme Physical Exertion in Healthy Volunteers. J Inflamm Res [Internet]. 2020 [citado el 19 de enero de 2024];13:223–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32547154/>
32. Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, Martinez Prat L, Mahler M, Bentow C, et al. Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. Arthritis Res Ther [Internet]. el 6 de mayo de 2020 [citado el 8 de enero de 2024];22(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375861/>
33. Wang Q, Chen W, Lin J. The role of calprotectin in rheumatoid arthritis. J Transl Intern Med [Internet]. el 1 de diciembre de 2019 [citado el 8 de enero de 2024];7(4):126–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010597/>
34. Mansour HE, Abdullrhman MA, Mobasher SA, El Mallah R, Abaza N, Hamed F, et al. Serum Calprotectin in Rheumatoid Arthritis: A Promising Diagnostic Marker, How Far Is It Related to Activity and Sonographic Findings? J Med Ultrasound [Internet]. el 1 de marzo de 2017 [citado el 8 de enero de 2024];25(1):40–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30065453/>
35. Bae SC, Lee YH. Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. Postgrad Med [Internet]. el 4 de julio de 2017 [citado el 8 de enero de 2024];129(5):531–7. Disponible en:



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425837/>

36. Van Hoovels L, Vander Cruyssen B, Bogaert L, Van Den Bremt S, Bossuyt X. Pre-analytical and analytical confounders of serum calprotectin as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2019 [citado el 8 de enero de 2024];58(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665107/>
37. García-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, Ueberschlag ME, Jermann TM, Cara C, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis : association with disease activity in a cross-sectional and a longitudinal cohort. *Mol Diagn Ther* [Internet]. febrero de 2013 [citado el 9 de enero de 2024];17(1):49–56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23329363/>
38. Hurnakova J, Zavada J, Hanova P, Hulejova H, Klein M, Mann H, et al. Serum calprotectin (S100A8/9): an independent predictor of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. el 15 de septiembre de 2015 [citado el 10 de enero de 2024];17(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373925/>
39. Wang Yanping, Liang Ying. Clinical significance of serum calprotectin level for the disease activity in active rheumatoid arthritis with normal C-reactive protein. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2019 [citado el 10 de enero de 2024];12(3):1–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31933912/>
40. Romand X, Clapasson M, Chuong MV, Paclet MH, Fautrel B, Baillet A. Serum calprotectin levels do not predict subsequent relapse in rheumatoid arthritis in remission: a post-hoc analysis of STRASS study. *RMD open* [Internet]. el 26 de junio de 2023 [citado el 19 de enero de 2024];9(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364929/>
41. Gao RY, Jia HM, Han YZ, Qian BS, You P, Zhang XK, et al. Calprotectin as a diagnostic marker for sepsis: A meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. el 28 de noviembre de 2022 [citado el 19 de enero de 2024];12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36519133/>
42. Safa A, Bagherifard A, Hadi Al-Baseesee H, Amini Kadijani A, Yahyazadeh H,



- Azizi M, et al. Serum Calprotectin as a Blood-Based Biomarker for Monitoring Knee Osteoarthritis at Early but Not Late Stages. *Cartilage*. el 1 de diciembre de 2021;13(1):1566–71.
43. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol* [Internet]. el 22 de diciembre de 2022 [citado el 19 de enero de 2024];13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36618407/>
44. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffeiner B, Punzi L, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* [Internet]. el 1 de abril de 2017 [citado el 9 de enero de 2024];242(8):859–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895095/>
45. Zeng J, Liu X, Liu J, Wu P, Yang L. Linkage of calprotectin with inflammation, activity and treatment response of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Biomark Med* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 18 de enero de 2024];16(17):1239–49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36661047/>
46. Romand X, Bernardy C, Nguyen MVC, Courtier A, Trocme C, Clapasson M, et al. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Jt bone spine* [Internet]. el 1 de noviembre de 2019 [citado el 18 de enero de 2024];86(6):691–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660804/>
47. Martínez-Feito A, Plasencia-Rodríguez C, Navarro-Compán V, Jochems A, Hernández-Breijo B, Peiteado D, et al. Low serum calprotectin levels correlate with the presence of biological drugs after the first year of treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. el 3 de octubre de 2019 [citado el 18 de enero de 2024];79(7):538–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31561717/>
48. Gernert M, Schmalzing M, Tony HP, Strunz PP, Schwaneck EC, Fröhlich M. Calprotectin (S100A8/S100A9) detects inflammatory activity in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Arthritis Res Ther* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 18 de enero de 2024];24(1). Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35986420/>

49. De Moel EC, Rech J, Mahler M, Roth J, Vogl T, Schouffoer A, et al. Circulating calprotectin (S100A8/A9) is higher in rheumatoid arthritis patients that relapse within 12 months of tapering anti-rheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* [Internet]. el 5 de diciembre de 2019 [citado el 18 de enero de 2024];21(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805992/>
50. Nielsen UB, Bruhn LV, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Hornung N. Calprotectin in patients with chronic rheumatoid arthritis correlates with disease activity and responsiveness to methotrexate. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. el 17 de febrero de 2018 [citado el 8 de enero de 2024];78(1–2):62–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228799/>



©2024 por el autor. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).