

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA UTILIDAD DE LA
PROTEÍNA SÉRICA AMILOIDE A COMO MARCADOR DE
INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA EN ENFERMEDADES CON
DISFUNCIÓN INMUNE**

AUTOR: PASTOR MARTÍNEZ, ÁLVARO

TUTOR: ANDREO GALERA, MARÍA

DEPARTAMENTO Y ÁREA: MEDICINA CLÍNICA

CURSO ACADÉMICO: 2024-2025

CONVOCATORIA: JUNIO 2025

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	4
2.	ABSTRACT.....	5
3.	INTRODUCCIÓN.....	7
4.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	10
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
6.	RESULTADOS.....	13
7.	DISCUSIÓN.....	18
8.	CONCLUSIÓN.....	21
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
10.	ANEXOS.....	25

ABREVIATURAS:

AIJ	Artritis idiopática juvenil
AUC	Área bajo la curva
AR	Artritis reumatoide
CASPe	Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español Critical Appraisal Skills Programme Español.
EB	Enfermedad de Behçet
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
FMF	Fiebre mediterránea familiar
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
LES	Lupus eritematoso sistémico
PCR	Proteína C reactiva
SAA	Sérica amiloide A
VSG	Velocidad de sedimentación globular

1. RESUMEN

Introducción: la proteína sérica amiloide A (SAA) es un reactante de fase aguda cuya concentración puede aumentar hasta 1000 veces en procesos inflamatorios. Esta proteína participa en la activación del inflamasoma NLRP3, la inducción de citocinas, el reclutamiento leucocitario y presenta efectos opsonizantes y proaterogénicos. Las enfermedades con disfunción inmune incluyen tanto cuadros autoinmunes como autoinflamatorios y se caracterizan por episodios inflamatorios sistémicos recurrentes. En condiciones de inflamación subclínica, una elevación mantenida de SAA puede favorecer la amiloidosis secundaria al tratarse de una proteína precursora de los depósitos amiloides. Este estudio se justifica por el potencial de la SAA para facilitar decisiones clínicas más precisas y precoces, aunque su uso no está estandarizado y plantea desafíos de investigación.

Hipótesis: la SAA es un marcador útil para detectar inflamación subclínica y su uso podría mejorar el manejo clínico en enfermedades con disfunción inmune.

Objetivos: el objetivo principal es evaluar su utilidad clínica como marcador de inflamación subclínica. Secundariamente, se evaluará la relación de la SAA con otros biomarcadores inflamatorios convencionales, su correlación con el grado de actividad inflamatoria y su posible influencia en la toma de decisiones clínicas.

Material y métodos: se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia científica publicada en los últimos diez años, siguiendo las directrices establecidas por la Medicina Basada en la Evidencia y utilizando las bases de datos PubMed y Scopus.

Resultados: Se han seleccionado 16 estudios tras aplicar criterios de elegibilidad y evaluación metodológica mediante CASPe. La mayoría de estudios evidenció que la SAA se encuentra elevada incluso en ausencia de síntomas, lo que sugiere un estado de inflamación subclínica. Este patrón se ha observado en enfermedades como la fiebre mediterránea familiar (FMF), la arteritis de Takayasu y la enfermedad inflamatoria

intestinal (EII). En otras patologías como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la espondilitis anquilosante, la SAA ha mostrado una alta capacidad para discriminar entre enfermedad activa e inactiva. Estos hallazgos refuerzan su valor como marcador sensible de inflamación, incluso en ausencia de elevación de otros reactantes convencionales como la PCR o la VSG. Además, en la FMF, EII, artritis idiopática juvenil, polimialgia reumática o enfermedad de Behçet, la SAA ha demostrado una mejor correlación con la actividad inflamatoria que otros marcadores.

Conclusión: la SAA es un biomarcador prometedor y su medición podría contribuir a mejorar el seguimiento, estratificación del riesgo y la prevención de complicaciones con una intervención temprana. Se necesitan más estudios que validen su uso rutinario.

Palabras clave: amiloidosis secundaria, enfermedades autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias, inflamación subclínica, proteína sérica amiloide A

2. ABSTRACT

Introduction: Serum amyloid A (SAA) is an acute-phase reactant whose concentration can increase up to 1000-fold during inflammatory processes. This protein is involved in the activation of the NLRP3 inflammasome, cytokine induction, leukocyte recruitment, and exhibits opsonizing and pro-atherogenic effects. Immune dysfunction diseases include both autoimmune and autoinflammatory conditions, characterized by recurrent systemic inflammatory episodes. Under subclinical inflammatory conditions, a sustained elevation of SAA may promote secondary amyloidosis, as it is a precursor protein of amyloid deposits. This study is justified by the potential of SAA to support earlier and more accurate clinical decision-making, although its use is not yet standardized and presents research challenges.

Hypothesis: SAA is a useful marker for detecting subclinical inflammation, and its application could improve clinical management in immune dysfunction diseases.

Objectives: The main objective is to assess its clinical utility as a marker of subclinical inflammation. Secondly, the relationship of SAA with conventional inflammatory biomarkers, its correlation with the degree of inflammatory activity, and its possible influence on clinical decision-making are addressed.

Material and methods: A systematic review of scientific evidence published over the last ten years was conducted, following the principles of Evidence-Based Medicine and using the PubMed and Scopus databases.

Results: Sixteen studies were selected after applying eligibility criteria and methodological evaluation using the CASPe tool. Most studies showed that SAA levels are elevated even in the absence of symptoms, suggesting a state of subclinical inflammation. This pattern has been reported in diseases such as familial Mediterranean fever (FMF), Takayasu arteritis, and inflammatory bowel disease (IBD). In other conditions such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and ankylosing spondylitis, SAA has demonstrated a strong ability to distinguish between active and inactive disease. These findings support its value as a sensitive inflammatory marker, even when other conventional reactants like CRP or ESR are not elevated. Moreover, in FMF, IBD, juvenile idiopathic arthritis, polymyalgia rheumatica, and Behçet's disease, SAA has shown a better correlation with inflammatory activity than other markers.

Conclusion: SAA is a promising biomarker, and its measurement could contribute to improved follow-up, risk stratification, and prevention of complications through early intervention. Further studies are needed to validate its routine clinical use.

Keywords: secondary amyloidosis, autoimmune diseases, autoinflammatory diseases, subclinical inflammation, serum amyloid A protein

3. INTRODUCCIÓN

El término “proteína sérica amiloide A (SAA)” surgió con la identificación de la primera proteína sérica precursora de los depósitos de la enfermedad amiloide, la cual desempeña un papel clave como reactante de fase aguda en la respuesta inflamatoria (1). La SAA está codificada por varios genes en el cromosoma 11 y es una proteína de 104 aminoácidos cuya expresión aumenta en procesos inflamatorios. En humanos, la expresión de SAA1 y SAA2 está inducida por señales inflamatorias, incluyendo lipopolisacáridos, interleucina (IL) 1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Esta expresión inducida de SAA1 y SAA2 (los llamados “genes de fase aguda”) por los hepatocitos contribuye significativamente al aumento de SAA en plasma durante la fase aguda inflamatoria. No obstante, tanto la SAA1 como SAA2 también se producen en tejidos inflamatorios por diversos tipos de células, incluidos los macrófagos. Mientras que la SAA3 se considera un pseudogen, la SAA4, por su parte, codifica una proteína constitutiva de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en condiciones normales (2).

Respecto a sus funciones, la SAA tiene un papel fundamental como activador del inflammasoma NRLP3 e inductor de la síntesis de citocinas (p.ej pro-IL-1 β) y quimiocinas. Actúa como un quimioatrayente de leucocitos y de otras células del sistema inmune, ejerciendo de mediador entre la inmunidad innata y adaptativa, cuyo objetivo es preservar la homeostasis al prevenir la progresión de las lesiones y reparar los tejidos dañados durante el proceso inflamatorio (3). Es más, ejerce una función opsonizante en bacterias, virus, hongos y presenta efectos proaterogénicos participando en el metabolismo del colesterol influyendo sobre el HDL (1, 3).

Dentro de las enfermedades con disfunción inmune se puede distinguir entre enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes (Figura 1). En general, pueden ser monogénicas, poligénicas o de patrón mixto (Behçet, uveítis HLA-B27, espondiloartropatías , entre otras). En las enfermedades autoinflamatorias participa la inmunidad innata y el inflammasoma, mientras que en las autoinmunes participan los

autoanticuerpos y la inmunidad adaptativa; sin embargo, en ocasiones existe superposición de ambos mecanismos. Estas cursan con episodios inflamatorios sistémicos repetidos con riesgo de desarrollo de complicaciones, como amiloidosis a largo plazo (4).

La respuesta inflamatoria comprende un conjunto de procesos cuyo objetivo es reparar el tejido cuando ha sufrido alguna lesión o estrés celular. Ante un factor estresante agudo, diversas células secretan citocinas que actúan en el hígado para sintetizar proteínas de fase aguda (fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR), amiloide sérica A...), cuyo objetivo es restablecer la homeostasis. Durante la fase aguda de la respuesta inflamatoria se ha descrito un aumento de hasta 1000 veces los niveles de SAA en 24 horas. Sin embargo, en condiciones normales, este efecto es seguido por un rápido declive que implica una notable regulación de la retroalimentación (5). Por tanto, se habla de inflamación subclínica ante un aumento leve pero sostenido de proteínas proinflamatorias, lo que puede perpetuar una inflamación crónica que favorece el depósito progresivo de amiloide A y, a largo plazo, derivar en el desarrollo de amiloidosis secundaria (1).

Históricamente, los niveles de PCR se han determinado de forma más rutinaria que los de SAA. Es por esa razón que, en comparación con la PCR y la velocidad de sedimentación globular (VSG), existe menor conocimiento sobre la actividad de la proteína SAA y su utilidad para evaluar las enfermedades inflamatorias. No obstante, es posible que la evidencia sugiera que la SAA es un biomarcador más confiable que la PCR o la VSG para monitorizar la actividad de la enfermedad en varias enfermedades inmunes y autoinflamatorias, siendo necesario analizar el papel de la SAA como herramienta clínica para detectar inflamación subclínica que podría pasar desapercibida con otros marcadores convencionales (5)

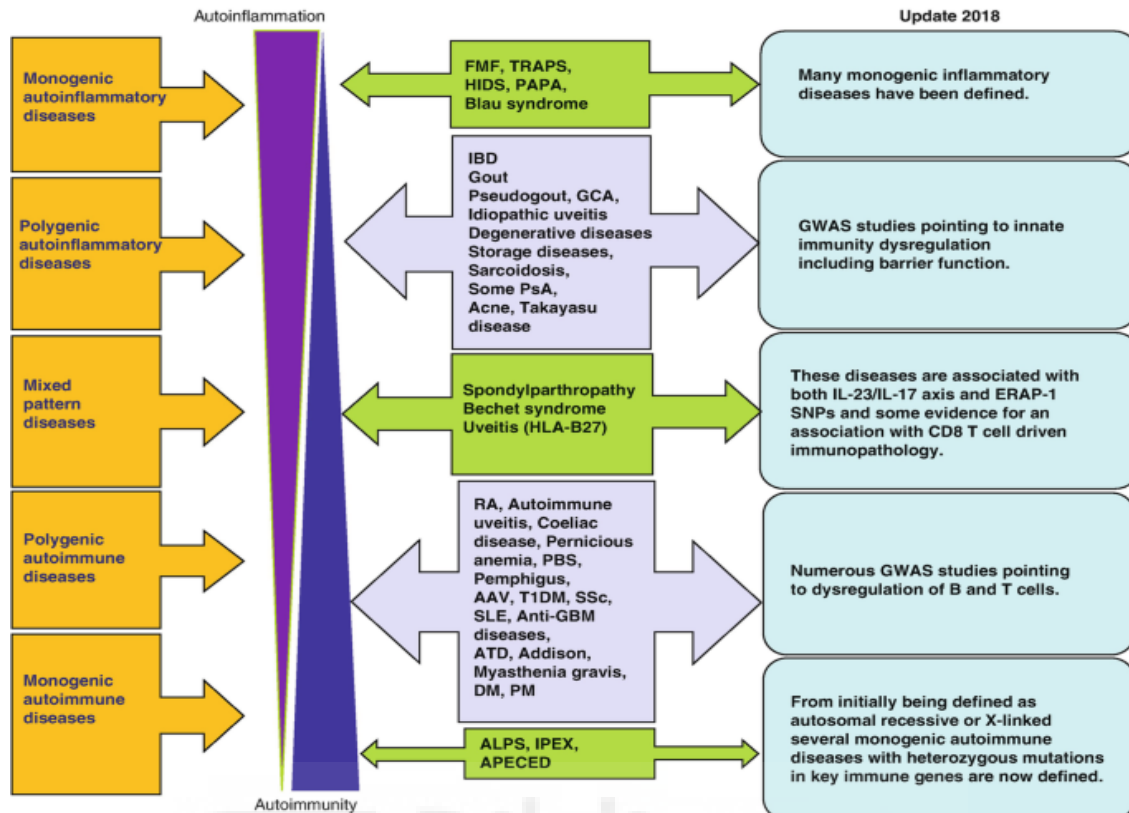


Figura 1. Resumen de las principales enfermedades con disfunción inmune (4). FMF: fiebre mediterránea familiar. TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral. HIDS: síndrome de hiperinmunoglobulinemia D de HIDS. PAPA: artritis piógena, pioderma gangrenoso y síndrome de acné. IBD: enfermedad inflamatoria intestinal. GCA: Arteritis de células gigantes. PsA: Artritis psoriásica. RA: Artritis reumatoide. PBS: cirrosis biliar primaria. AAV: Vasculitis asociada a ANCA. T1DM: diabetes mellitus tipo 1. SSc: Esclerosis sistémica; SLE: lupus eritematoso sistémico. Anti-GBM: anti membrana basal glomerular, ATD: Trastorno tiroideo autoinmune. DM: dermatomiositis. PM: polimiositis. ALPS: Síndrome linfoproliferativo autoinmune. IPEX: desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, síndrome ligado al cromosoma X. APECED: poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmune. GWAS: estudios de asociación de genoma completo GWAS. ERAP-1: retículo endoplásmico aminopeptidasa 1. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En este trabajo se evaluará el papel y la utilidad de la SAA para detectar la inflamación subclínica en enfermedades con disfunción inmune. Este biomarcador podría ayudar a tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas de forma más precoz y precisa, previniendo el riesgo de complicaciones como la amiloidosis secundaria. Sin embargo, su implementación en la práctica clínica no está estandarizada y existen lagunas en la literatura sobre su aplicabilidad, suponiendo un desafío de investigación.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: la proteína sérica amiloide A es un marcador útil para detectar la inflamación subclínica en enfermedades con disfunción inmune, y su implementación en la práctica clínica podría mejorar el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes.

Objetivo principal: evaluar la utilidad en la práctica clínica de la proteína sérica amiloide A como biomarcador de inflamación subclínica en enfermedades con disfunción inmune.

Objetivos secundarios:

- Comparación y asociación de la SAA respecto a otros marcadores inflamatorios convencionales.
- Analizar la correlación entre los niveles de SAA y el grado de actividad inflamatoria.
- Evaluar la influencia de la SAA en la toma de decisiones clínicas.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se trata de una revisión sistemática de la evidencia científica publicada en los últimos diez años, con el fin de determinar la relación existente entre el biomarcador sérica amiloide A y la inflamación subclínica en enfermedades con disfunción inmune, siguiendo las directrices establecidas por la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Pregunta PICO

Con el fin de estructurar y centrar la búsqueda bibliográfica para realizar este trabajo, según las bases que establece la MBE, conviene partir de una pregunta clínica formulada de manera estructurada que permita escoger correctamente los términos de búsqueda, así como establecer los criterios de inclusión y exclusión adecuados, que permitan hallar en las bases de datos científicas la respuesta a la pregunta planteada. La pregunta PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) para este trabajo vendría formulada de la siguiente manera: ¿La SAA es un biomarcador de inflamación subclínica en enfermedades con disfunción inmune?:

- P: Pacientes con enfermedades con disfunción inmune (autoinflamatorias, autoinmunes y mixtas)
- I: Medición sérica de proteína amiloide A.
- C: Otros biomarcadores de inflamación convencionales o sin marcador.
- O: Capacidad de la SAA para detectar inflamación subclínica.

Estrategia de búsqueda

Se ha realizado la búsqueda en base a los objetivos expuestos, utilizando las bases de datos PubMed y Scopus. Los descriptores pertenecientes al tesauro DeCS/ MeSH empleados son: "Serum Amyloid A Protein" o "Hereditary Autoinflammatory Diseases"

o “Autoinflammatory Diseases” o “Autoimmune Diseases” o “asymptomatic disease” en sus diferentes combinaciones.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión y exclusión empleados para seleccionar los artículos a analizar una vez establecida la ecuación de búsqueda fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión:
 - Disponibilidad de resumen/abstract.
 - Publicación realizada en los últimos 10 años (a partir de 2014).
 - Artículos publicados en inglés y español.
 - Población y edad: pacientes pediátricos y adultos con enfermedades autoinflamatorias, autoinmunes y de patrón mixto.
 - Estudios observacionales (prospectivo/retrospectivo) y de intervención (ensayo clínico).
- Criterios de exclusión:
 - Artículos no relacionados con los objetivos principal o secundarios planteados.
 - Artículos con fecha de publicación mayor de 10 años.

Evaluación calidad interna

Para evaluar la calidad interna de los artículos revisados, se emplearon las herramientas del Programa de Habilidades de Lectura Crítica CASPe (anexo 1) con el fin de realizar una lectura crítica de la evidencia científica obtenida.

Extracción de datos.

En el anexo 2 se presenta una tabla que incluye las características de los estudios incluidos en la revisión.

6. RESULTADOS

En la estrategia de búsqueda se identificaron un total de 1018 artículos. Para detallar esta búsqueda, se expone a continuación el diagrama de flujo (figura 2), en el cual se enumeran los artículos obtenidos en cada base de datos consultada: 521 obtenidos en PubMed y 497 en Scopus. Tras la aplicación de filtros (humans, full text, 10 años) quedaron 149 en Pubmed, y 207 en Scopus. Seguidamente, se eliminaron 52 duplicados, obteniendo un total de 304 artículos únicos. A continuación, se procedió a la lectura de títulos y resúmenes/abstracts, lo que permitió excluir 226 artículos que no cumplían los criterios de elegibilidad básicos. Se seleccionaron 78 artículos para su evaluación a texto completo, de los cuales se incluyeron 14 estudios para su análisis. Posteriormente, se incorporaron 2 estudios adicionales identificados a través de la bibliografía de los artículos seleccionados, resultando finalmente en un total de 16 estudios incluidos en la revisión. A estos 16 estudios se les aplicó el cuestionario CASPe para la evaluación de la calidad interna de los mismos.

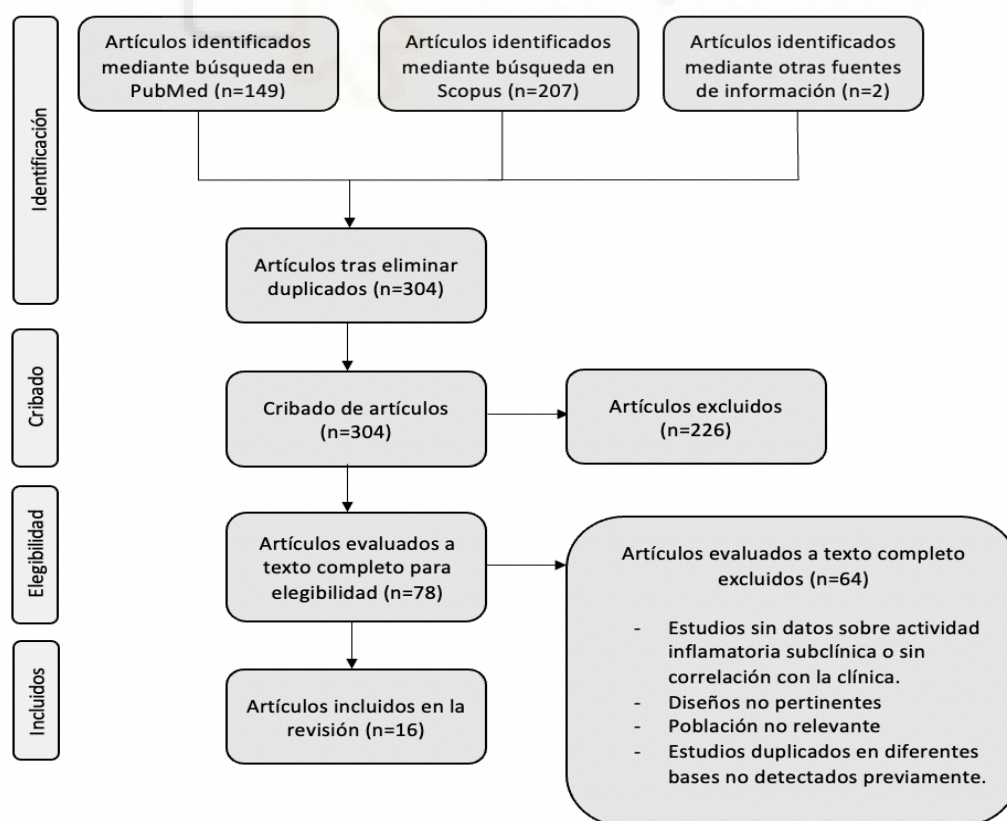


Figura 2. Diagrama de flujo.

6.1 Utilidad de la SAA en la práctica clínica como marcador de inflamación subclínica en enfermedades con disfunción inmune.

En la fiebre mediterránea familiar (FMF), Çakan et al. (6), con una cohorte de 168 niños con FMF en tratamiento con colchicina, mostraron que los valores medianos de SAA fueron significativamente más altos (433,5 mg/L) que en los periodos de remisión (3,2 mg/L); sin embargo, se encontró la SAA elevada en el 28.5% de los pacientes en periodo de remisión, sugiriendo inflamación residual. Lofty et al. (7) estudiaron a 71 niños con FMF en tratamiento con colchicina dos semanas después del último brote, observándose niveles de SAA elevados en el 78,9%, lo que también podría sugerir inflamación residual. Por otra parte, Uslu, A. U. et al (8) reportaron niveles altos de SAA y microalbuminuria en pacientes con FMF en remisión. De igual manera, Bonfrate, L. et al (9) observaron que los niveles de SAA aumentaron en el 20% de los pacientes con FMF durante el período libre de ataques.

En la arteritis de Takayasu, Aswin M. Nair et al (10) describieron en pacientes con enfermedad activa niveles significativamente más altos de SAA (166,4 ng/mL) en comparación con enfermedad estable (98,2 ng/mL) o controles sanos (100 ng/mL), sugiriendo su utilidad en la evaluación de la actividad inflamatoria.

En la espondilitis anquilosante, Liu S et al. (12) demostraron que la combinación de PCR y SAA mejoraba la capacidad diagnóstica para diferenciar entre enfermedad activa e inactiva con un área bajo la curva (AUC) de 0.951.

En la enfermedad de Behçet (EB), Sota J, et al. (13) no encontraron una correlación significativa entre SAA y la actividad de la enfermedad, mientras que Cantarini et al. (14) detectaron niveles más altos de SAA en la EB activa respecto a la EB inactiva, aunque sin diferencias significativas.

En enfermedad inflamatoria intestinal (EII), Yarur AJ, et al. (16) demostraron que los pacientes con remisión endoscópica tenían niveles significativamente más bajos de SAA (mediana 1.7mg/L) que aquellos con actividad inflamatoria (81.62 mg/L). Por otra parte, Ishihara S, et al. (17) mostraron que la SAA media fue significativamente mayor en pacientes con EC con actividad clínica ($321,2 \pm 126,8 \mu\text{g/dl}$) en comparación con pacientes con remisión clínica ($23,6 \pm 8,1 \mu\text{g/dl}$); igualmente, SAA también se elevó significativamente en fases activas endoscópicas en comparación con una fase inactiva.

En la artritis reumatoide (AR), Ma MHY, et al. (18) concluyeron que los niveles de SAA eran significativamente más bajos en pacientes en remisión, con un umbral de 7.2 mg/L para diferenciar enfermedad activa de inactiva. Por otro lado, Targońska-Stępnia y Majdan (19) confirmaron la asociación entre los niveles de SAA con la actividad inflamatoria, particularmente en pacientes con aterosclerosis.

En el lupus eritematoso sistémico (LES), Wang CM et al. (21), observaron como los niveles de SAA fueron significativamente más altos en pacientes con LES activo (16,65 mg/L (9,35–39,68)) en comparación con LES inactivo (2,3 mg/L (1,30–4,80)) con una excelente capacidad predictiva (AUC 0.971).

6.2 Comparación y asociación de la SAA con otros marcadores inflamatorios convencionales en la inflamación subclínica.

Múltiples estudios han comparado la SAA con otros biomarcadores inflamatorios convencionales, como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), con resultados favorables a la SAA.

Çakan et al. (6) encontraron que, durante el periodo libre de ataques de la FMF, la SAA se encontraba elevada en el 28,5% de los pacientes, la PCR en el 13,6% y la VSG en el 20,8%. Además, el 60,5% de los pacientes con SAA alta presentaban PCR normal, lo que sugiere que la SAA podría ser un marcador más sensible para detectar inflamación

subclínica. En cuanto a las correlaciones, durante este periodo, la SAA mostró una correlación considerada fuerte con la PCR ($r = 0,60$) y débil con la VSG ($r = 0,28$).

En artritis idiopática juvenil (AIJ), Dev y Singh (11) encontraron que 9 pacientes con niveles normales de VSG y 14 con PCR normal tenían SAA elevada, lo que sugiere su mayor sensibilidad en la detección de inflamación subclínica. En la enfermedad de Behçet, Cantarini L et al. (14) encontraron correlación significativa entre SAA y los niveles séricos de PCR ($r = 0.515$).

En la colitis ulcerosa, Wakai et al. (15) reportaron que la SAA era un mejor predictor de curación de la mucosa que la PCR, con una sensibilidad del 72.2% y especificidad del 85%. De forma similar, Yarur AJ, et al (16) observaron esta superioridad en la enfermedad de Crohn, determinando que un valor de SAA ≥ 28 mg/L presenta una mayor sensibilidad (67.6%) y especificidad (96%) que la PCR (sensibilidad del 55.8% y especificidad del 69.2%) para detectar inflamación histológica; respecto a la inflamación endoscópica, ambas presentaron sensibilidades similares (64% para SAA y 62% para PCR), aunque la SAA mostró una especificidad significativamente más alta (95% frente al 69% de la PCR). Además, en este estudio (16) se observó una correlación significativa de la SAA con otras citocinas inflamatorias como IL-6 ($p = 0.47$), ICAM-1 ($p = 0.58$) y TNF- α ($p = 0.33$), lo que sugiere que la SAA refleja de forma indirecta la activación de diversas rutas inmunológicas implicadas en la inflamación intestinal. Estos hallazgos se refuerzan con el estudio de Ishihara et al (17), donde se mostró que la SAA tenía una correlación más fuerte con la actividad endoscópica ($r = 0.64$) que la PCR ($r = 0.42$).

En la polimialgia reumática, Kara et al y Koc (20) observaron que la SAA estaba elevada incluso en pacientes con valores normales de VSG y PCR, lo que sugiere su utilidad como marcador de inflamación persistente.

6.3 Correlación entre los niveles de SAA y el grado de actividad inflamatoria

Algunos estudios previamente citados no solo comparan la SAA con otros biomarcadores, sino que también aportan información relevante sobre la relación entre los niveles de SAA y la actividad inflamatoria.

Dev y Singh (11), en la AIJ, encontraron una correlación significativa entre la SAA y la puntuación ecográfica de inflamación ($r = 0.64$). Sota et al (13), en la enfermedad de Behçet, determinaron que no había correlación clara entre los niveles de SAA y la actividad de la enfermedad hasta niveles superiores a 200 mg/L. Yarur et al (16), en enfermedad de Crohn, determinaron que niveles de SAA ≥ 28 mg/L representaba el punto de corte óptimo para predecir la ausencia de curación mucosa, al ofrecer la mejor combinación de sensibilidad (67.6%) y especificidad (96%) frente a inflamación histológica; además, demostraron que la SAA fue el único marcador individual con un rendimiento diagnóstico considerado bueno, alcanzando un AUC de 0.81 para inflamación histológica (AUC 0.77 para inflamación endoscópica). Además, Ishihara et al. (17) hallaron una correlación significativa entre los niveles de SAA y la actividad clínica ($r = 0.42$) y endoscópica ($r = 0.64$) en enfermedad de Crohn, lo que sugiere su utilidad para predecir la remisión, demostrando que la SAA > 5.9 $\mu\text{g/dL}$ predice remisión endoscópica.

6.4 Decisiones clínicas basadas en la SAA.

Aunque las decisiones sobre la utilidad de la SAA deben realizarse siguiendo un análisis conjunto de toda la información presente en este documento, diversos estudios han evaluado el impacto de la SAA en la toma de decisiones terapéuticas.

En FMF, Lofty et al. (7) describieron que los pacientes con baja adherencia a la colchicina presentaban niveles más altos de SAA, sugiriendo su uso para evaluar el cumplimiento terapéutico.

En arteritis de Takayasu, Nair et al. (10) demostraron que los niveles de SAA disminuían significativamente en pacientes respondedores al tratamiento (corticoides e inmunosupresores), con una mejor correlación con la actividad de la enfermedad que la PCR.

Para enfermedad de Behçet, Sota et al. (13) indicaron que la SAA podría ser útil en predecir recaídas o afectación de órganos principales que podrían tener impacto en la modificación del tratamiento. De igual manera, para la enfermedad de Crohn, Ishihara et al (17) evaluaron que pacientes con SAA ≥ 5.9 $\mu\text{g/dL}$ en remisión clínica presentaban mayor riesgo de recaídas.

Para la artritis reumatoide, Targońska-Stępnia y Majdan (19) observaron que la SAA era significativamente menor en mujeres tratadas con fármacos biológicos, lo que podría influir en la interpretación de los resultados.

7. DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática respaldan el valor de la SAA como biomarcador sensible de inflamación subclínica, aunque su utilidad varía según el contexto clínico. En enfermedades como la FMF (6,7,8,9), se ha observado que los niveles de SAA persisten elevados en un porcentaje significativo de pacientes durante la remisión de la enfermedad, abriendo la puerta a la intervención temprana y a la monitorización de la actividad de la enfermedad. Hallazgos similares se han descrito en la Arteritis de Takayasu (10), EII (16, 17) y en el LES (21), donde los niveles de SAA se correlacionan con la actividad clínica y/o endoscópica, y su persistencia en periodos de remisión sugiere la existencia de inflamación subclínica. En la espondilitis anquilosante (12) y la artritis reumatoide (18,19), la SAA ha demostrado capacidad para discriminar entre fases activas e inactivas, ayudando a detectar inflamación mantenida en pacientes asintomáticos. En contraste, los resultados en la enfermedad de Behçet han sido menos

consistentes, con estudios que no encuentran una correlación significativa entre los niveles de SAA y la actividad clínica (13, 14).

Comparada con biomarcadores clásicos como la proteína C reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación globular (VSG), la SAA ha mostrado mayor sensibilidad para evaluar la actividad de la enfermedad y la inflamación subclínica. Estos hallazgos han sido descritos en FMF (6), artritis idiopática juvenil (AIJ) (11) y EII (15, 16, 17), donde paciente con valores normales de PCR y VSG presentaban niveles elevados de SAA. En EII (15, 16, 17), además, la SAA ha demostrado una mejor correlación con la actividad endoscópica y la curación de la mucosa, lo que la posiciona como un biomarcador útil en la toma de decisiones clínicas y complementario con los biomarcadores convencionales.

Por otra parte, la SAA se ha correlacionado de forma significativa con actividad inflamatoria en diversas enfermedades. Por ejemplo, en AIJ se ha encontrado relación entre los niveles de SAA y la actividad inflamatoria por ecografía (11), mientras que, en Crohn, una SAA ≥ 28 mg/ L se ha asociado a inflamación histológica (16). Además, en LES, la SAA ha demostrado capacidad predictiva de enfermedad activa (21). Estos datos nos refuerzan su valor en la inflamación y como parámetro para monitorizar la actividad de la enfermedad.

Aunque no todos los estudios han determinado el impacto de la SAA en la toma de decisiones, algunos sugieren implicaciones relevantes. En FMF, niveles persistentemente elevados de SAA se asociaron a baja adherencia a colchicina, lo que sugiere su utilidad para evaluar el cumplimiento terapéutico (7). En la arteritis de Takayasu, su descenso se asoció a mejor respuesta al tratamiento (10). En enfermedad de Behçet y en Crohn, se ha propuesto su uso como marcador predictor de recaídas, incluso en pacientes con remisión clínica (13,17). Estos hallazgos sugieren que la SAA podría incluirse en protocolos clínicos con el objetivo de mejorar el seguimiento, la

personalización y la toma de decisiones terapéuticas, aunque se requieren estudios prospectivos para validar este enfoque.

Desde una perspectiva pronóstica, uno de los principales riesgos de la inflamación crónica mantenida es el desarrollo de amiloidosis AA. La SAA, como proteína precursora de los depósitos amiloides, desempeña un papel central en esta complicación. Se ha descrito una prevalencia de amiloidosis AA de hasta un 60% en pacientes con FMF no tratados adecuadamente (22). La monitorización de su nivel, incluso en ausencia de síntomas, podría ser clave para evitar esta evolución.

A pesar de los hallazgos obtenidos, se deben mencionar las limitaciones de este trabajo. El reducido tamaño muestral de algunos estudios incluidos puede limitar la validez externa de los resultados. Además, la heterogeneidad de las enfermedades estudiadas y la falta de estandarización en los métodos de medición de la SAA dificultan la comparación de resultados. Cabe añadir que no todos los estudios definen claramente el estado clínico de los pacientes (remisión, actividad o tratamiento), lo que puede influir en la interpretación de los resultados. Finalmente, la evidencia sobre la SAA aún es limitada en algunas enfermedades, con escasos estudios al respecto.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentra la aplicación del cuestionario CASPe (23), que es una herramienta de lectura crítica para garantizar la calidad metodológica de los estudios seleccionados. En este sentido, la inclusión de diversas enfermedades ha permitido ofrecer una visión general del valor clínico de la SAA y sentar las bases para futuros estudios. Por último, se debe recalcar la búsqueda exhaustiva y variada, lo que ha reducido el riesgo de sesgo de publicación asegurando que la revisión está basada en una recopilación completa y equilibrada de los estudios relevantes.

8. CONCLUSIÓN

La proteína sérica amiloide A es un biomarcador prometedor como marcador de inflamación subclínica. Aunque su utilidad varía según el contexto clínico, su medición podría contribuir a mejorar el seguimiento, estratificación del riesgo y la prevención de complicaciones como la amiloidosis con una intervención temprana. Además, distintos autores han demostrado que la SAA presenta una mejor correlación con la actividad inflamatoria que otros biomarcadores convencionales como la PCR o la VSG. Se necesitan más estudios que validen su uso rutinario en la práctica clínica.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sack GH Jr. Serum amyloid A - a review. Mol Med (Cambridge, Mass.). 2018;24(1):46. doi:10.1186/s10020-018-0047-0.
2. Ye RD, Sun L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation. J Leukoc Biol. 2015;98(6):923–929. doi:10.1189/jlb.3VMR0315-080R.
3. Zhang Y, Zhang J, Sheng H, Li H, Wang R. Chapter two - Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases. In: Makowski GS, editor. Advances in Clinical Chemistry. Vol. 90. Elsevier; 2019. p. 25-80. doi:10.1016/bs.acc.2019.01.002.
4. El-Shebiny EM, Zahran ES, Shoeib SA, et al. Bridging autoinflammatory and autoimmune diseases. Egypt J Intern Med. 2021;33(11). doi:10.1186/s43162-021-00040-5.

5. Sorić Hosman I, Kos I, Lamot L. Serum Amyloid A in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Compendious Review of a Renowned Biomarker. *Front Immunol.* 2021;11:631299. doi:10.3389/fimmu.2020.631299.
6. Çakan M, Karadağ ŞG, Tanatar A, Sönmez HE, Ayaz NA. The Value of Serum Amyloid A Levels in Familial Mediterranean Fever to Identify Occult Inflammation During Asymptomatic Periods. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(1):1–4. doi:10.1097/RHU.0000000000001134.
7. Lofty HM, Marzouk H, Farag Y, et al. Serum Amyloid A Level in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever. *Int J Rheumatol.* 2016;2016:7354018. doi:10.1155/2016/7354018.
8. Uslu AU, Aydın B, İcagasioğlu IS, et al. The Relationship Among the Level of Serum Amyloid A, High-Density Lipoprotein and Microalbuminuria in Patients With Familial Mediterranean Fever. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):1003–1008. doi:10.1002/jcla.21971.
9. Bonfrate L, Scaccianoce G, Palasciano G, Ben-Chetrit E, Portincasa P. A novel cluster of patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) in southern Italy. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(9):622–629. doi:10.1111/eci.12783.
10. Nair AM, Goel R, Hindhumati M, et al. Serum amyloid A as a marker of disease activity and treatment response in Takayasu arteritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(10):1643–1649. doi:10.1007/s00296-017-3786-2.

11. Dev S, Singh A. Study of role of serum amyloid A (SAA) as a marker of disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(6):2129–2133. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc_339_19.
12. Liu S, Ji W, Lu J, et al. Discovery of Potential Serum Protein Biomarkers in Ankylosing Spondylitis Using Tandem Mass Tag-Based Quantitative Proteomics. *J Proteome Res*. 2020;19(2):864–872. doi:10.1021/acs.jproteome.9b00676.
13. Sota JC, Vitale A, Rigante D, et al. Correlation of Serum Amyloid-A Levels, Clinical Manifestations, Treatment, and Disease Activity in Patients with Behçet's Disease. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(8):517–521.
14. Cantarini L, Pucino V, Vitale A, et al. Immunometabolic biomarkers of inflammation in Behçet's disease: relationship with epidemiological profile, disease activity and therapeutic regimens. *Clin Exp Immunol*. 2016;184(2):197–207. doi:10.1111/cei.12768.
15. Wakai M, Hayashi R, Tanaka S, et al. Serum amyloid A is a better predictive biomarker of mucosal healing than C-reactive protein in ulcerative colitis in clinical remission. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):85. doi:10.1186/s12876-020-01229-8.
16. Yarur AJ, Quintero MA, Jain A, et al. Serum Amyloid A as a Surrogate Marker for Mucosal and Histologic Inflammation in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):158–164. doi:10.1097/MIB.0000000000000991.
17. Ishihara S, Tada Y, Kawashima K, et al. Serum amyloid A level correlated with endoscopic findings in patients with Crohn's disease - Possible biomarker for

- evaluating mucosal healing. *Dig Liver Dis.* 2018;50(6):553–558.
doi:10.1016/j.dld.2017.12.010.
18. Ma MHY, Defranoux N, Li W, et al. A multi-biomarker disease activity score can predict sustained remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):158. doi:10.1186/s13075-020-02240-w.
19. Targońska-Stępnia B, Majdan M. Serum amyloid A as a marker of persistent inflammation and an indicator of cardiovascular and renal involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:793628. doi:10.1155/2014/793628.
20. Kara M, Alp G, Koç AM. Diagnostic difficulties in polymyalgia rheumatica cases with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(39):e35385. doi:10.1097/MD.00000000000035385.
21. Wang CM, Deng JH, Mao GF, et al. Serum Amyloid A: A Potential Biomarker Assessing Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Med Sci Monit.* 2020;26:e923290. doi:10.12659/MSM.923290.
22. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, Rameev VV, Moiseev SV, Simonyan AKh. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2015 Jul;35(7):1257-61. doi: 10.1007/s00296-014-3205-x. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25586652.
23. Cabello JB; CASPe. Plantilla para ayudarte a entender Estudios de Cohortes. En: CASPe, editor. *Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica.* Alicante: CASPe; 2005. p. 23-27.

10. ANEXOS

ANEXO 1: programa de lectura crítica CASPe para un estudio de cohortes (23).

Además, se ha aplicado también el programa CASPe para casos y controles y para estudios transversales disponibles en su página web: <https://redcaspe.org/>

A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

Preguntas de eliminación

1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido? <i>PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de</i> - La población estudiada. - Los factores de riesgo estudiados. - Los resultados "outcomes" considerados. - ¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial?	☐ SÍ ☐ NO SÉ ☐ NO
2 ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada? <i>PISTA: Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.</i> - ¿La cohorte es representativa de una población definida? - ¿Hay algo "especial" en la cohorte? - ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte? - ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	☐ SÍ ☐ NO SÉ ☐ NO

¿Merece la pena continuar?

Preguntas de detalle

3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos? <i>PISTA: Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:</i> - ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas? - ¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir? - ¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)? - ¿Se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento? - ¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos? - ¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (si esto no fue así, importa)?	☐ SÍ ☐ NO SÉ ☐ NO
4 ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio? <i>PISTA: Haz una lista de los factores que consideras importantes</i> - Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión. <i>Lista:</i>	☐ SÍ ☐ NO SÉ ☐ NO

5 ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo? <i>PISTA:</i> - Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos. - Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación. - En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte?	☐ SÍ ☐ NO SÉ ☐ NO
---	---

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio? <i>PISTA:</i> - ¿Cuáles son los resultados netos? - ¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos/no expuestos? - ¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)?	
7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?	

C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

8 ¿Te parecen creíbles los resultados? <i>PISTA: ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!</i> - ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? - ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles? <i>Considera los criterios de Bradford Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica).</i>	☐ SÍ ☐ NO SÉ ☐ NO
9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	☐ SÍ ☐ NO SÉ ☐ NO
10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? <i>PISTA: Considera si</i> - Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. - ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?	☐ SÍ ☐ NO SÉ ☐ NO
11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	

ANEXO 2: extracción de datos.

Autor/es (número de referencia)	Año	Tipo de estudio	Objetivo del estudio con respecto a la utilidad clínica de la SAA	Diagnóstico (número de pacientes totales enfermos)	Método utilizado para medir la SAA
Çakan et al. (6)	2019	Cohortes prospectivo	Evaluar si hay correlación entre los reactantes de fase aguda durante los ataques de fiebre mediterránea familiar y períodos sin ataques.	Fiebre mediterránea familiar (n=168)	Inmunonefelometría
Lofty et al. (7)	2016	Transversal	Medir los niveles séricos de amiloide A en un grupo de niños egipcios con fiebre mediterránea familiar y estudiar sus diversos correlatos.	Fiebre mediterránea familiar (n=71)	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)
Uslu, A. U. et al. (8)	2017	Casos y controles	Evaluar la asociación entre SAA como un factor importante para el desarrollo de la amiloidosis en pacientes con fiebre mediterránea familiar y citocinas, HDL y microalbuminuria.	Fiebre mediterránea familiar (n=40)	ELISA
Bonfrate, L. et al. (9)	2016	Transversal	Describir un grupo relativamente nuevo de sujetos de fiebre	Fiebre mediterránea familiar (n=49)	No se menciona

			mediterránea familiar de las regiones de Apulia y Basilicata (sur de Italia). El número de glóbulos blancos, PCR, VSG y SAA se midieron durante el período libre de ataques para evaluar la inflamación subclínica.		
Aswin M. Nair et al (10)	2017	Cohortes prospectivo	Explorar la utilidad de la SAA como biomarcador de la actividad de la enfermedad en la arteritis de Takayasu de inicio en la edad adulta.	Arteritis de Takayasu (n=99)	ELISA
Dev & Singh (11)	2019	Casos y controles	Papel de la SAA como marcador de la actividad de la enfermedad en la artritis idiopática juvenil.	Artritis idiopática juvenil (n=50)	ELISA
Liu S et al. (12)	2020	Cohortes retrospectivo	Descubrir un panel de biomarcadores de proteínas séricas para la espondilitis anquilosante.	Espondilitis anquilosante (n=207)	ELISA
Sota J, et al (13)	2018	Cohortes retrospectivo	Determinar una asociación entre los niveles séricos de SAA y la actividad de la enfermedad a través del formulario de actividad actual de BD (BDCAF). Evaluar la	Enfermedad de Behçet (n=64)	ELISA

			actividad de la enfermedad en relación con diferentes umbrales de SAA. Examinar la asociación entre la afectación de un solo órgano y el pronóstico general. Examinar la afectación de órganos importantes con diferentes umbrales de SAA y evaluar la influencia de la terapia biológica en los niveles de SAA.		
Cantarini L et al. (14)	2016	Transversal	Explorar los niveles séricos de un conjunto básico de biomarcadores circulantes de inflamación en una cohorte de pacientes con Enfermedad de Behçet.	Enfermedad de Behçet (n=27)	ELISA
Wakai M et al. (15)	2020	Cohortes retrospectiva	Evaluar si el amiloide A sérico es un mejor biomarcador sérico que la PCR para predecir la curación de la mucosa en pacientes con colitis ulcerosa en remisión clínica.	Colitis ulcerosa (n=108)	

Yarur AJ, et al. (16)	2017	Transversal	Evaluar la correlación entre la SAA, las citocinas inflamatorias y la inflamación de la mucosa en pacientes con enfermedad de Crohn y investigar si este marcador podría ser útil en pacientes que no tienen niveles elevados de PCR a pesar de tener la enfermedad activa.	Enfermedad de Crohn (n=94)	Kit multiplex de panel de lesiones vasculares de Meso Scale Discovery
Ishihara S, et al. (17)	2018	Cohortes retrospectivo	Evaluar la correlación de la SAA con la actividad de la enfermedad endoscópica relacionada con la enfermedad de Crohn.	Enfermedad de Crohn (n=55)	Técnicas de laboratorio rutinarias de Shimane University Hospital y Matsue Seikyo General Hospital in Japan
Ma MHY, et al. (18)	2020	Cohortes prospectivo	Utilizar la prueba de actividad de la enfermedad con múltiples biomarcadores (MBDA, que incluye la SAA) para explorar el papel de los biomarcadores en la predicción de la remisión puntual y la remisión sostenida.	Artritis reumatoide (n=148)	No se menciona directamente

Targońska-Stępnia & Majdan (19)	2014	Transversal	Evaluar la concentración sérica de SAA en pacientes con artritis reumatoide, con referencia a otros parámetros inflamatorios y marcadores de afectación extraarticular.	Artritis reumatoide (n=140)	ELISA
Kara, Alp & Koç (20)	2023	Cohortes retrospectivo	Determinar la prevalencia de pacientes con polimialgia reumática con valores normales de VSG y PCR, encontrar las diferencias de estos pacientes con aquellos con valores elevados de VSG y/o PCR, e identificar los factores que pueden ayudar al diagnóstico en este grupo de pacientes.	Polimialgia reumática (n=54)	ELISA
Wang CM et al. (21)	2020	Casos y controles	Investigar la asociación entre los niveles de SAA y la actividad del lupus eritematoso sistémico.	Lupus eritematoso sistémico (n=135)	Analizador modular Cobas 8000 c702