



**NIVELES DE SURVIVINA Y SU UTILIDAD CLÍNICA EN LA ARTRITIS
REUMATOIDE/ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE
LA LITERATURA Y META-ANÁLISIS**

NICOLAS GUERRERO ACOSTA, MD

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 2024

**NIVELES DE SURVIVINA Y SU UTILIDAD CLÍNICA EN LA ARTRITIS
REUMATOIDE/ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL: REVISION SISTEMATICA DE
LA LITERATURA Y META-ANALISIS**

**SURVIVIN LEVELS AND ITS CLINICAL UTILITY IN RHEUMATOID
ARTHRITIS/JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: SYSTEMATIC REVIEW OF THE
LITERATURE AND META-ANALYSIS**

PRIMER AUTOR:

NICOLAS GUERRERO ACOSTA, MD.

TUTOR TEMÁTICO:

DRA. YENY ACOSTA AMPUDIA, BSC, PHD.

TUTOR METODOLÓGICO:

DR. MANUEL EDUARDO ROJAS QUINTANA, MD, MSC, PHD(C).

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES

FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

BOGOTÁ, 2024

Protocolo de investigación presentado como requisito de grado para la Especialización en
Epidemiología por:

NICOLAS GUERRERO ACOSTA

CC 1020831142

Primer autor: Nicolas Guerrero Acosta

Título de pregrado: Médico

Afiliación: Asistente de investigación en CREA (Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes), Universidad del Rosario

Especialización en Epidemiología Universidad CES – Universidad del Rosario

nicolas.guerreroac@urosario.edu.co

FICHA INSTITUCIONAL

La Universidad del Rosario, la Universidad CES y el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	12
SUMMARY	14
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	16
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
1.2 JUSTIFICACIÓN	17
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
1.4 PREGUNTA PICO	18
2. MARCO TEÓRICO	20
2.1 ENFERMEDADES AUTOINMUNES	20
2.2 ARTRITIS REUMATOIDE	20
2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA	21
2.2.2 FISIOPATOLOGÍA	21
2.2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	24
2.2.4 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	24
2.2.5 TRATAMIENTO	26
2.3 SURVIVINA	27
2.3.1 ARTRITIS REUMATOIDE Y SURVIVINA.....	30
2.3.2 ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL Y SURVIVINA.....	31
3. HIPÓTESIS	32
4. OBJETIVOS	33
4.1 OBJETIVO GENERAL	33
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
5. METODOLOGÍA	34
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.....	34
5.2 TIPO DE ESTUDIO	34
5.3 POBLACIÓN	34
5.4 DISEÑO MUESTRAL	34
5.4.1 PALABRAS CLAVE.....	35
5.4.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	35
5.4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	36
5.4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	37
5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	37
5.5.1 DIAGRAMA DE VARIABLES	37
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN Y CALIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN	38
5.6.1 EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA	38
5.6.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	38
5.6.3 FUENTES DE INFORMACIÓN.....	39
5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	39
5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	40
5.9 DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	40
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	41
7. RESULTADOS	42
7.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	42

7.2	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS Y RIESGO DE SESGO DENTRO DE LOS ESTUDIOS	44
7.3	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	44
7.4	METANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE SURVIVINA EN AR Y CONTROLES	45
7.5	ANÁLISIS CUALITATIVOS.....	46
7.6	EL SESGO DE PUBLICACIÓN	47
8.	DISCUSIÓN	49
9.	CONCLUSIONES	51
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	52
11.	ANEXOS.....	58

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda discriminada por algoritmo.....	35
Tabla 2. Tipos de sesgos.....	39
Tabla 3. Características de los estudios incluidos	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de las variables de estudio.....	37
Figura 2. Diagrama de flujo de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA).....	43
Figura 3. Diagrama de bosque que muestra el meta-análisis sobre la presencia de Survivina positiva en pacientes con AR en comparación con los controles.....	46
Figura 4. Diagrama de bosque que muestra el meta-análisis de las DME de los niveles de Survivina en pacientes con AR en comparación con los controles.....	46
Figura 5. Gráficos en embudo para el modelo de pacientes y controles con AR o AIJ.....	47

LISTA DE MATERIAL COMPLEMENTARIO

Tabla Complementaria 1. Tabla de variables	58
Tabla Complementaria 2. Artículos que informaron la presencia de Survivina en pacientes con AR o AIJ	62
Tabla Complementaria 3. Calidad de la evidencia de los estudios incluidos en el meta-análisis.....	69

ABREVIACIONES

- ❖ ACPAs: Anticuerpos anti-péptidos citrulinados.
- ❖ ACR: American College of Rheumatology.
- ❖ AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.
- ❖ AIJ: Artritis idiopática juvenil.
- ❖ AR: Artritis reumatoide.
- ❖ ARNm: ARN mensajero.
- ❖ APAF-1: Factor activador de proteasa.
- ❖ CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.
- ❖ CPA: Células presentadoras de antígeno.
- ❖ CPC: Complejo de pasajeros cromosómicos.
- ❖ DAS28: Disease Activity Score 28.
- ❖ DE: Desviación estándar.
- ❖ DME: Diferencias de medias estandarizadas.
- ❖ EAIs: Enfermedades autoinmunes.
- ❖ ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima.
- ❖ EPI: Enfermedad pulmonar intersticial.
- ❖ EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ❖ EULAR: European League against Rheumatism.
- ❖ FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad.
- ❖ FR: Factor reumatoide.
- ❖ HAQ: Health Assessment Questionnaire.
- ❖ IAP: Proteínas inhibidoras de apoptosis.
- ❖ IFP: Interfalángicas proximales.
- ❖ ILAR: International League of Associations for Rheumatology.
- ❖ IL-1: Interleucina 1.
- ❖ IL-6: Interleucina 6.

- ❖ IL-17: Interleucina 17.
- ❖ JBI: Joanna Briggs Institute.
- ❖ MCF: Metacarpofalángicas.
- ❖ MTP: Metatarsofalángicas.
- ❖ NA: No aplica.
- ❖ NLR: Receptores nod-like.
- ❖ OA: Osteoartritis.
- ❖ OR: Odds ratio.
- ❖ PBMC: Células mononucleares de sangre periférica.
- ❖ PCR: Proteína C reactiva.
- ❖ qPCR: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real.
- ❖ SISPRO: Sistema Integrado de Información de la Protección Social.
- ❖ SNC: Sistema nervioso central.
- ❖ SSF: Sinoviocitos similares a los fibroblastos.
- ❖ TLR: Receptores tipo Toll.
- ❖ TNF: Factor de necrosis tumoral.
- ❖ TNF- α : TNF alfa.
- ❖ vdH-S: Método van der Heijde-Sharp.
- ❖ VSG: Velocidad de sedimentación globular.
- ❖ WT: Wild type.
- ❖ XIAP: IAP vinculado al cromosoma X.

RESUMEN

Antecedentes: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por un daño articular progresivo que limita la calidad de vida y años laborales de los pacientes, y un alto costo para los sistemas de salud. Aún se desconoce completamente su fisiopatología, sin embargo, se han realizado estudios en busca de nuevos biomarcadores para su diagnóstico. La Survivina aparentemente está implicada en la fisiopatología de la enfermedad y es un potencial biomarcador en esta condición.

Objetivos: Integrar la evidencia del papel de la proteína Survivina y su asociación con la AR y Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), a través de una revisión sistemática de la literatura.

Métodos de búsqueda: Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos hasta abril de 2023: PubMed, EMBASE, y CINAHL.

Criterios de selección: Se incluyeron todos los estudios observacionales analíticos y ensayos clínicos que incluían pacientes con AR o AIJ, y controles sanos, que evaluaran la presencia de Survivina en suero, plasma o líquido sinovial detectado por medio de ELISA o qPCR.

Obtención y análisis de los datos: Dos investigadores revisaron y evaluaron de forma independiente la literatura para inclusión y riesgo de sesgo, se extrajeron los datos y verificaron su exactitud, se construyó la base de datos con las variables incluidas. Para la positividad de Survivina se usó la estimación de OR usando modelo de efectos aleatorios, y para el caso de los valores cuantitativos usamos la diferencia de medias estandarizadas (DME).

Resultados principales: El meta-análisis incluyó siete estudios, 5 estudios incluyeron casos y controles (n: 3 para AR, y n: 2 AIJ) y 2 fueron estudios transversales (AR). Los pacientes con AR/AIJ tuvieron una mayor positividad para Survivina en suero en comparación con los controles (913/1738 [52,5%] frente a 245/2010 [12,1%]) con un OR 13,89 [IC 95%, 1,74-110,89]). El análisis de DME confirmó que los pacientes con AR/AIJ presentan niveles más elevados de Survivina en comparación con los controles (DME = 2,05 [IC del 95 %: 0,55-3,56]). Respecto a líquido sinovial, estudios demostraron niveles elevados de Survivina en líquido sinovial en pacientes con AIJ y AR en comparación con controles, mediante ELISA, inmunohistoquímica, entre otras. Así mismo, diferentes estudios han reportado la correlación entre niveles elevados de Survivina, con tabaquismo y positividad de autoanticuerpos (FR y ACPAs).

Conclusiones: La Survivina es un potencial biomarcador para el diagnóstico de AR/AIJ. Estudios que evalúen si el biomarcador de artritis-específico, así como su importancia en la actividad de la enfermedad y el pronóstico, son necesarios.

Palabras Clave: Artritis Reumatoide, Artritis reumatoide Sistémica Juvenil, Artritis Idiopática Juvenil, Survivina, Biomarcadores.

SUMMARY

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by progressive joint damage that limits patients' quality of life and working years, generating high costs for healthcare systems. Its pathophysiology is still completely unknown; however, studies have been conducted in search of new biomarkers for its diagnosis. Survivin is apparently involved in the pathophysiology of the disease and is a potential biomarker in this condition.

Objectives: To integrate the evidence on the role of the Survivin protein and its association with RA and Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), through a systematic review of the literature.

Search methods: Searches were conducted in the following databases until April 2023: PubMed, EMBASE, and CINAHL.

Selection criteria: Were included all analytical observational studies and clinical trials including patients with RA or JIA versus controls, evaluating the presence of Survivin in serum, plasma, or synovial fluid detected by ELISA or qPCR.

Data collection and analysis: Two researchers independently reviewed and assessed the literature for inclusion and risk of bias, extracted data and checked their accuracy, and constructed the database with the included variables. For Survivin positivity, the OR was estimated using a random effects model, and for quantitative values we used the standardized mean difference (SMD).

Main results: The meta-analysis included seven studies, five studies included case-control studies (n: 3 for RA, and n: 2 JIA) and two were cross-sectional studies (RA). RA/JIA patients had higher serum Survivin positivity compared to controls (913/1738 [52.5%] vs. 245/2010 [12.1%]) with an OR (13.89 [95% CI, 1.74-110.89]). SMD analysis confirmed that RA/JIA patients have higher levels of Survivin compared to controls (SMD = 2.05 [95% CI, 0.55-3.56]). Regarding synovial fluid, studies demonstrated elevated levels of Survivin in synovial fluid in JIA and RA patients compared to controls, as measured by ELISA, immunohistochemistry, among others. Likewise, different studies have reported a correlation between elevated levels of Survivin and both smoking and positivity of autoantibodies (RF and ACPAs).

Conclusions: Survivin is a potential biomarker for the diagnosis of RA/JIA. Studies evaluating the suitability of this arthritis-specific biomarker is suitable, as well as its importance in disease activity and prognosis, are needed.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Juvenile Systemic Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Survivin, Biomarkers.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, la Artritis Reumatoide (AR) afecta a más del 1% de la población adulta (1,2), tiene una prevalencia global estandarizada por edad de 7,4% y una incidencia de 8,2%. Adicionalmente, se reporta una relación mujer:hombre de 4:1 (2,3). En un estudio de Fernández et al. se calculó la prevalencia de la enfermedad entre el periodo del 2012-2016 en Colombia utilizando datos del Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO), con una prevalencia de 0.52%, siendo Bogotá la ciudad con mayor número de casos reportados (2).

Aún no se conoce completamente la fisiopatología de la enfermedad; sin embargo, se considera que la interacción compleja entre factores genéticos y medio ambientales conducen a una alteración de la tolerancia inmune, con presencia de linfocitos autorreactivos y la producción de autoanticuerpos (4,5). Se han planteado varias hipótesis sobre la etiología de la AR, la más aceptada actualmente es que una citrulinación desregulada conduce a la producción de anticuerpos anti-péptidos citrulinados (ACPAs) (6-8), la presencia de ACPAs o factor reumatoide (FR), divide los pacientes en seropositivos o seronegativos (6).

En 2010 aparecen los criterios del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) (9) con el objetivo de mejorar la clasificación de la AR y en el 2001 los criterios de la International League Against Rheumatism (ILAR) para Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) (10), con el fin de facilitar el inicio temprano del manejo farmacológico y establecer casos para llevar a ensayos clínicos de pacientes con AR o AIJ. Estos criterios tienen una sensibilidad entre el 79-80% y una especificidad entre el 90-93%. Sin embargo, llama la atención que, cuando se aplican estos criterios a pacientes con AR de corta evolución la sensibilidad se mantiene entre un 77-88%, pero la especificidad cae hasta un 33-77% (11).

Estos criterios de la ACR/EULAR 2010 eliminaron deficiencias identificadas en los criterios de 1987 (12), como las erosiones o nódulos, que son características de cronicidad y mal pronóstico o baja prevalencia (4). Por lo anterior, aún hay falencias en las herramientas de diagnóstico de

la enfermedad. En la actualidad, el diagnóstico de AR se basa en una combinación de criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio, incluyendo la presencia de autoanticuerpos como el FR y los ACPAs. Sin embargo, todavía hay una necesidad de biomarcadores más precisos y específicos que puedan ayudar en el diagnóstico temprano y el seguimiento de la enfermedad. Por otro lado, el diagnóstico de AIJ puede resultar difícil de identificar, ya que se basa principalmente en manifestaciones clínicas, registros médicos, antecedentes personales y sucesos patológicos recientes (13). Los hallazgos de laboratorio están limitados a hemograma, marcadores inflamatorios y autoanticuerpos (por ejemplo: FR), sin embargo, en la mayoría de los casos, el resultado es negativo (FR -) y no existe un análisis paraclínico que pueda usarse para el diagnóstico (13).

La familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), en especial el protooncogén Survivina, está estrechamente relacionada con la perpetuación de las células autorreactivas en varias enfermedades oncológicas; sin embargo, en algunos estudios se ha descrito su participación en las enfermedades autoinmunes (EAIs) (incluyendo AR) (5,14).

Esta revisión sistemática de la literatura y meta-análisis tiene como objetivo evaluar la utilidad diagnóstica de la proteína Survivina en pacientes con AR y AIJ.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La Survivina es una proteína de la familia IAP, multifuncional, que se ha visto involucrada en redes celulares y moleculares, la progresión del ciclo celular, la homeostasis, la morfogénesis del desarrollo y la apoptosis (14–16), tanto en las vías intrínsecas como en las extrínsecas (15). Se ha propuesto que en la AR y AIJ esta proteína puede estar asociada directamente con un aumento de la proliferación de las células inflamatorias. Entre ellos, sinoviocitos similares a fibroblastos (17) y linfocitos autorreactivos. Adicionalmente, se ha observado resistencia por parte de las células a los mecanismos apoptóticos, conduciendo a la progresión de la autoinmunidad y perpetuando las células autorreactivas (5).

Durante los últimos años, se ha explorado el papel de la Survivina en las células no malignas, incluyendo su presencia en enfermedades reumatológicas como la AR, dado su similitud con AIJ, apareció el interés en el estudio de esta oncoproteína y AIJ.

Por lo tanto, la medición de la Survivina en la etapa preclínica de la AR o AIJ puede ser útil para la predicción del desarrollo y la progresión de la enfermedad (18), favoreciendo el diagnóstico de enfermedades reumatológicas que son prácticamente de exclusión. El diagnóstico de AR temprana la cual se define una actividad de menos de 6 meses de evolución es un desafío diagnóstico dado que debe iniciar manejo médico en este mismo período de tiempo (19).

Por lo anterior, la presente revisión sistemática y meta-análisis, a través de una búsqueda exhaustiva de la literatura siguiendo la metodología propuesta por las Guías PRISMA (20) busca la identificación de la asociación de la Survivina en la AR o AIJ, y su utilidad como biomarcador diagnóstico (21). Con el fin de tener un diagnóstico más temprano y del mismo modo el inicio temprano de un tratamiento farmacológico (19). Impactando en la evolución de la enfermedad, la calidad de vida de los pacientes y los costos tanto directos e indirectos que involucran al sistema de salud como consecuencia de la enfermedad.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La proteína Survivina tiene utilidad como biomarcador para el diagnóstico de la Artritis Reumatoide y Artritis Idiopática Juvenil?

1.4 PREGUNTA PICO

P	I	C	O
Arthritis, Rheumatoid (Mesh, natural)	NA	NA	Survivin (Mesh)
Rheumatoid Arthritis (Natural, Emtree)			baculoviral IAP repeat containing protein 5 (Emtree)
Rheumatoid Arthritis, Systemic Juvenile (Mesh, Natural)			"BIRC5 protein, human" (Mesh)
			BIRC5 Protein (Natural)

P	I	C	O
			Baculoviral IAP Repeat-containing Protein 5 (Natural)
			Baculoviral IAP Repeat containing Protein 5 (Natural)

Abreviaciones: P, Pacientes; I, Intervención; C, Comparación; O, Outcome (desenlace); NA, No aplica; Mesh: Medical Subject Headings.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las EAI son un conjunto de trastornos crónicos, heterogéneos que se producen debido a la pérdida de la capacidad del sistema inmune para reconocer y tolerar los propios antígenos del cuerpo. Estas enfermedades afectan órganos específicos o múltiples sistemas y se caracterizan por la activación de linfocitos T y/o linfocitos B, lo cual resulta en daño tisular sin una infección u otra enfermedad aparente. El desarrollo de enfermedades autoinmunes es variable y multifactorial, involucrando diferentes combinaciones de factores genéticos y ambientales. Estas combinaciones son responsables de las diversas manifestaciones clínicas de las EAI, generando un alto costo a los sistemas de salud e impactando la calidad de vida de los pacientes (22,23).

A nivel global, alrededor del 5% de la población desarrolla EAI, aunque la incidencia y prevalencia varían según la enfermedad y las diferentes regiones geográficas. Estas enfermedades pueden comenzar en cualquier etapa de la vida, desde la infancia temprana con casos como la diabetes mellitus tipo 1, hasta la AR que generalmente se manifiesta entre los 45 y 50 años. Sin embargo, la mayoría de las EAI afectan de manera desproporcionada a las mujeres de mediana edad y representan una de las principales causas de mortalidad en este grupo de pacientes (24–26).

2.2 ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una de las EAI inflamatorias crónicas más comunes, que afecta principalmente las articulaciones, pero también presenta manifestaciones adicionales, como nódulos reumatoides, problemas pulmonares, vasculitis y comorbilidades sistémicas (6).

Es una enfermedad que implica una carga significativa tanto para los individuos como para la sociedad. A nivel individual, causa problemas musculoesqueléticos, disminución de la función física, reducción de la calidad de vida y un mayor riesgo de comorbilidades acumulativas

(4,27,28). A nivel socioeconómico, además de los altos costos médicos directos, se genera discapacidad funcional, reducción de la capacidad laboral y menor participación social. Por lo tanto, es fundamental establecer un diagnóstico temprano, comenzar el tratamiento de inmediato y desarrollar estrategias novedosas para controlar la inflamación y prevenir el daño asociado (4,27,28).

2.2.1 EPIDEMIOLOGIA

Actualmente, la AR afecta el 1.5% de la población mundial, siendo más común en mujeres que en hombres con una relación de 4:1 (1,2,29). La AR tiene una incidencia que varía entre el 0,5% al 1%, con una disminución aparente de norte a sur (en el hemisferio norte) y de áreas urbanas a rurales. La prevalencia global estandarizada por edad es de 7.4% y la incidencia de 8.2% (2,3,6).

En algunas poblaciones se ha identificado una prevalencia muy alta de la enfermedad como son las nativas americanas. Por otro lado, los antecedentes familiares positivos aumentan el riesgo de AR aproximadamente de tres a cinco veces, y la concordancia en gemelos también es mayor, indicando que existe una relación entre el componente genético y la patogénesis de la enfermedad y se estima que la heredabilidad de AR es del 40% al 65% para la forma seropositiva y del 20% para la forma seronegativa (4). En Colombia se ha reportado una prevalencia del 0.52%, siendo Bogotá la ciudad con mayor número de casos (2).

2.2.2 FISIOPATOLOGÍA

Aunque se han propuesto diversos mecanismos celulares y moleculares, todavía no se ha dilucidado completamente la etiología de la AR (6). Se considera que la enfermedad se desarrolla a través de una compleja interacción entre factores genéticos y factores medio ambientales, por ejemplo, se han caracterizado más de cien loci asociados con riesgo para AR (4). Se ha identificado la asociación de la AR con algunos alelos HLA-DR, principalmente el HLA-DRB1*0401 y 0404 presentes especialmente en raza caucásica del norte de Europa y los Estados Unidos; en Israel, España, Grecia, África del Sur y el sur de Asia se encuentran el HLA-

DR1 y el DR10, mientras que el HLA-DRB*0405 es más frecuente en japoneses, chinos, coreanos e indios y en algunas razas de indios americanos el DRB1*1402 (6,30).

Los alelos relacionados con enfermedades comparten secuencias de aminoácidos similares en el área donde se unen a los péptidos, lo que se conoce como el epítipo compartido en el surco de unión. El mayor riesgo de AR en pacientes con el epítipo compartido HLA-DRB1 se encuentra relacionado con la seropositividad para ACPA y FR; estos autoanticuerpos característicos de muchos pacientes con AR se encuentran en el 50-80% de los pacientes con enfermedad temprana y establecida respectivamente (4,6,30).

Se han descrito cambios epigenéticos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad, un estudio de asociación de todo el epigenoma identificó diez posiciones metiladas que pueden promover el riesgo genético en la AR (31). Además, se identificaron patrones de metilación alterados en fibroblastos sinoviales y leucocitos como posibles mediadores del riesgo genético en esta condición (32); los miARN (p. ej., miR146a o miR155) se han identificado como reguladores clave de linfocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales (4).

Los principales factores ambientales son el tabaquismo, bajo nivel socioeconómico o bajo nivel educativo, enfermedad periodontal, con la hipótesis que propone que *Porphyromonas gingivalis* promueve la citrulinación aberrante y provoca la ruptura de la tolerancia local a los péptidos citrulinados, convirtiendo arginina en citrulina. Otros agentes infecciosos identificados son *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* y el virus de Epstein-Barr, se han propuesto por mimetismo molecular, sin embargo, aún no han sido comprobados (4,6).

Actualmente, ha surgido un interés sobre el efecto del microbioma sobre el riesgo y la progresión de la enfermedad, donde se ha documentado una disbiosis gastrointestinal en etapas tempranas de la enfermedad (4,6), como la estimulación de células presentadoras de antígeno (CPA) mediante la activación de receptores tipo toll (TLR) o receptores nod-like (NLR), mimetismo molecular. Varios estudios han demostrado cambios cuantitativos en bacterias como *Prevotella copri*, *Collinsella* y *Lactobacillus salivarius* en pacientes con AR (33,34).

La sinovitis en la AR está compuesta por células del sistema inmune innato (como monocitos, células dendríticas, mastocitos y células linfoides innatas) y células del sistema inmunológico adaptativo (como células T helper 1 y T helper 17, células B, plasmablastos y células plasmáticas).

La presencia de autoanticuerpos se relaciona con síntomas más graves, daño articular y mayor mortalidad. Esto se debe probablemente a la formación de complejos inmunes entre los ACPA y antígenos que contienen citrulina, seguido de la unión del FR, lo cual puede provocar una activación abundante del sistema del complemento. Los ACPA pueden unirse a residuos de citrulina en diversas proteínas, como vimentina, α -enolasa, fibronectina, fibrinógeno, histonas y colágeno tipo II (35). Se considera que el pulmón es un sitio candidato, lo cual concuerda con el papel del tabaquismo en la AR y la presencia de péptidos citrulinados compartidos en las biopsias de pulmón y tejido sinovial. Los ACPA circulantes pueden detectarse hasta 10 años antes del diagnóstico, en lo que se conoce como autoinmunidad latente y estos anticuerpos pueden pertenecer a los isotipos IgG, IgA, IgM. Las células B productoras de estos anticuerpos, se encuentran en la membrana sinovial y en circulación (4).

Los propios ACPA pueden ser patológicos al activar macrófagos a través de la unión a TLR mediante el antígeno unido, la interacción con el receptor Fc, o ambas vías. También pueden activar osteoclastos mediante la formación de complejos inmunitarios y la participación del receptor Fc, o posiblemente al unirse a la vimentina citrulinada de membrana, lo que promueve la pérdida ósea (4).

Las células T promueven la inflamación, la erosión ósea y la degradación del cartílago al estimular la expresión de RANKL y producir interleucina 17 (IL-17), con un papel importante en la estimulación de los macrófagos sinoviales que liberan citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6) (4,6).

Los sinoviocitos similares a fibroblastos adoptan un fenotipo inflamatorio, regulador de la matriz articular y agresivamente invasivo, junto con un aumento del catabolismo de los condrocitos y la osteoclastogénesis sinovial, lo que conduce a la destrucción articular (4,6).

2.2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico clásico es dolor e inflamación en las articulaciones de manera simétrica, especialmente en las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP). Otros sitios comúnmente afectados en las etapas tempranas de la enfermedad incluyen las muñecas, los pulgares y las articulaciones metatarsofalángicas (MTP). En casos más graves, la artritis puede afectar las articulaciones más grandes como los codos, hombros, tobillos y rodillas (36).

Los síntomas de la artritis suelen empeorar por la mañana, y los pacientes suelen informar más de 30 minutos de dolor y rigidez por la mañana, que tiende a mejorar con la actividad durante el día.

En algunos casos atípicos, la artritis puede manifestarse como artritis monoarticular y el fenómeno del reumatismo palindrómico (36). También vamos a encontrar síntomas extraarticulares persistentes, como dolor/rigidez generalizados, síndrome del túnel carpiano bilateral, pérdida de peso o compromiso inflamatorio de diferentes órganos como ojo, pulmón, corazón y vasos, bazo, medula ósea, hueso, piel, SNC.

La AR sigue un curso fluctuante con episodios de exacerbaciones, y en ausencia de un tratamiento óptimo, los síntomas empeoran gradualmente, provocando daño irreversible en las articulaciones y afectando tanto la función física como la psicológica. Además, las complicaciones y comorbilidades asociadas a la AR reducen la esperanza de vida de los pacientes en varios años (6).

2.2.4 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de la AR es principalmente clínico, sin embargo el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), proponen unos criterios clasificatorios en el 2010 (9), para que la inclusión de pacientes a estudios clínicos sea homogénea, estos criterios son propuestos por reumatólogos expertos con el fin de mejorar la

clasificación de la AR de corta evolución, para poder establecer un tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) lo antes posible. Los criterios previos que son del año 1987 (12), los cuales tenían como objetivo distinguir a los pacientes con AR establecida vs otras artropatías (11).

Los criterios incluyen variables clínicas, serológicas y tiempo. Donde en las clínicas se puntúa dependiendo de cuantas articulaciones se encuentran afectadas y si son pequeñas o grandes, con una puntuación mínima de 0 cuando solo hay una articulación grande afectada y máxima de 5 cuando hay más de 10 articulaciones pequeñas afectadas; en los exámenes paraclínicos vamos a tener los ACPA y FR, donde si se encuentran títulos altos va a puntuar 3 puntos y reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), si se encuentran elevados va a tener 1 punto y por último el tiempo de duración de los síntomas si son menores a 6 semanas o mayores a 6 semanas, donde también va a tener 1 punto. Un paciente va a ser clasificado con AR si cumple 6 o más puntos (9).

Las métricas de los criterios del 2010 tienen una sensibilidad entre 79-80% y una especificidad entre el 90-93%, sin embargo, cuando se aplican a pacientes con un AR de corta evolución la sensibilidad pasa a ser 77-88% y la especificidad disminuye considerablemente hasta 33-77%, por lo anterior se han investigado nuevos biomarcadores tanto diagnóstico, pronóstico, seguimiento de la enfermedad (11).

Por otro lado, la AIJ es un diagnóstico de exclusión que requiere una evaluación clínica completa, incluyendo la historia familiar y los eventos patológicos recientes, y atención específica al dolor y la rigidez matutina (37). Los criterios de la ILAR para AIJ del 2001, define la enfermedad como artritis que empieza antes de los 16 años de etiología desconocida y persiste durante al menos 6 meses (10), clasificando a cada paciente en 7 enfermedades como: Artritis sistémica, Oligoartritis, Poliartritis con FR -, Poliartritis con FR +, Artritis psoriásica, Artritis relacionada con entesitis, artritis indiferenciada, permitiendo una clasificación más homogénea de los pacientes en estudios de investigación (10). Ambas enfermedades AR y AIJ son artropatías crónicas autoinmunes que comparten características clínicas y patológicas (38), generando la necesidad de un diagnóstico precoz e inicio de tratamiento temprano.

2.2.5 TRATAMIENTO

El pilar fundamental del tratamiento es el uso de medicamentos conocidos por su eficacia y seguridad, ya sea como monoterapia inicial o en combinación. En casos de enfermedad moderada o grave, se recomienda iniciar el tratamiento con metotrexato, generalmente como monoterapia. Si la respuesta al tratamiento no es adecuada, se pueden agregar otros FAME al metotrexato para mejorar la eficacia y reducir el riesgo de formación de anticuerpos contra los medicamentos. Para pacientes con AR leve, a veces se puede considerar el uso de hidroxicloroquina como monoterapia inicial, y si la respuesta no es suficiente, se debe iniciar el metotrexato (39,40).

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se utilizan generalmente según sea necesario para el alivio del dolor debido a su rápido inicio de acción. Los glucocorticoides se pueden usar como una "terapia puente" durante los episodios de alta actividad de la enfermedad, ya que ofrecen alivio rápido del dolor y la rigidez. Sin embargo, debido a sus efectos negativos a largo plazo, se debe buscar reducir gradualmente su uso o utilizar la dosis más baja posible, y los FAME se emplean como terapia de mantenimiento para reducir la dependencia de los esteroides. En particular, los datos indican que el enfoque "piramidal" utilizado en el pasado, en el que se comenzaba con los AINE y los glucocorticoides y solo se consideraba el uso de FAME si la respuesta no era adecuada, es menos efectivo que iniciar tempranamente la terapia con FAME (39,40).

Por otra parte, los tratamientos biológicos actualmente aprobados para la AR tienen cuatro modos de acción diferentes: inhibición del TNF, inhibición del receptor de la IL-6, bloqueo de la coestimulación de las células T y agotamiento de las células B (4). Actualmente existen cinco inhibidores del TNF aprobados, uno de ellos se administra por vía intravenosa (infliximab) y los otros cuatro se aplican por vía subcutánea (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept y golimumab). El etanercept es una proteína recombinante obtenida por la fusión de dos receptores solubles del TNF y la fracción Fc de una IgG1 humana, mientras que los demás son anticuerpos monoclonales o fragmentos de anticuerpos monoclonales, como es el caso del certolizumab. Se cree que el etanercept tiene un riesgo menor (aunque no nulo) de reactivar la

tuberculosis en comparación con los anticuerpos monoclonales. Los pacientes que tienen una prueba positiva de tuberculosis deben recibir una terapia profiláctica adecuada. Además, ya se encuentra disponible un biosimilar del infliximab, y se ha aprobado un biosimilar del etanercept en Europa y otros países (4,39,40).

En cuanto a la inhibición de la IL-6, actualmente se logra mediante el uso de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6. También se ha completado la fase 3 de los ensayos clínicos de sarilumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humano que se une al receptor de la IL-6. Existen varios anticuerpos monoclonales dirigidos a la IL-6 en sí, como el sirukumab, que también ha completado los ensayos de fase 3. Por otro lado, abatacept es el único inhibidor aprobado para bloquear la coestimulación de las células T para el tratamiento de la AR. Es interesante destacar que su eficacia puede deberse tanto a la acción sobre las células T como a la inhibición de la función de las células mieloides. Rituximab, dirigido a CD20 y dirigido específicamente a las células B, es el único anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la AR en esa categoría, y se esperan biosimilares en un futuro cercano (4,39,40).

Estas terapias, con mecanismos de acción distintos, parecen transmitir una eficacia similar. Los pacientes que no han recibido previamente metotrexato muestran tasas más altas de respuesta ACR70 (un indicador de baja actividad de la enfermedad) con estas terapias. En general, las tasas de respuesta ACR70 a los FAME biológicos en combinación con metotrexato en estos pacientes oscilan entre el 30% y el 40%. Sin embargo, dentro de este grupo de respondedores también se encuentran aquellos que podrían tener una respuesta eficaz solo con metotrexato (entre el 20% y el 25%) (4).

2.3 SURVIVINA

La Survivina es una pequeña proteína de 142 aminoácidos y 16.5 kDa, es considerado el miembro más pequeño de la familia de las IAP, se encuentra codificada por el gen 5 del inhibidor baculoviral de apoptosis con repeticiones (BIRC5), localizado en el cromosoma 17 (17q25) (41).

Esta proteína no solo suprime la apoptosis, sino que también promueve y acelera el ciclo celular, incluyendo la división celular (15,16). Por esta razón, Survivina se expresa de manera transitoria durante el desarrollo embrionario, que es un período de rápida y equilibrada división celular, pero apenas se detecta en células y tejidos adultos diferenciados, excepto en ciertos tejidos como el timo y la placenta. Los altos niveles de Survivina pueden contribuir a la progresión tumoral en células no diferenciadas y desreguladas, lo que indica su papel en la carcinogénesis (41).

El gen de la Survivina consta de 4 exones y 3 intrones que codifican una pequeña proteína, sin embargo, se han identificado seis variantes de empalme conocidas Wild type (WT), Survivina- Δ Ex3, Survivina-2B, Survivina-3B, Survivina-2 α , Survivina-3 α (5). Las variantes WT y 2B de la Survivina tienen una contribución importante a la regulación de la apoptosis, adicionalmente se ha descrito en varias EAls (Esclerosis múltiple, Miastenia gravis, Esclerosis sistémica, AR (42), Enfermedad inflamatoria intestinal y Liquen plano) (5).

Se ha identificado el papel en las vías intrínsecas y extrínsecas de la apoptosis, incluyendo la interacción con SMAC/Diablo para la apoptosis dependiente de caspasa (15). La Survivina puede inhibir directamente la caspasa-3 y la caspasa-9 (43), de esta manera el protooncogén inhibe caspasas iniciadoras y ejecutoras de la apoptosis, por ejemplo, la caspasa-3 promueve el procesamiento y activación de la Interleucina-1 β , implicada en la muerte neuronal, por otro lado, la caspasa-9, en situación fisiológica se activa tras la salida de citocromo C desde la mitocondria, formando un complejo con el factor activador de proteasa (APAF-1), dATP y procaspasa-9, conduciendo a la activación de la caspasa (44).

Las variantes de empalme de Survivina también pueden participar en la regulación antiapoptótica y proapoptótica. Por ejemplo, durante la mitosis, cuando se dirige al complejo de pasajeros cromosómicos (CPC) a los centrómeros, permitiendo que la aurora-B quinasa fosforile una serie de proteínas que, en última instancia, aseguran que los cromosomas estén alineados correctamente antes de que se separen en la anafase (41). Cualquier alteración en componentes del CPC puede conducir a la inestabilidad genómica a través de la segregación cromosómica y la citocinesis (45).

En la vía intrínseca, la Survivina se une a los IAP vinculados a X (XIAP) inhibe la función apoptótica de la caspasa-9. En la vía mitocondrial, la Survivina- Δ Ex3 previene la apoptosis inducida por la caspasa-9 a través de la interacción con el segundo activador SMAC/Diablo que activa la caspasa-9 (5). Mahotka y Col. descubrió la Survivina- Δ Ex3 que carece del exón 3, se ha demostrado que reside preferentemente (56 %) en el núcleo durante las fases G1 y G2 de la división celular, alrededor del 22 % se localiza en el citoplasma y mucho menos en las mitocondrias. Se ha identificado en al menos 13 tipos diferentes de cáncer (41,46).

La Survivina en la inmunidad innata, modula el umbral apoptótico de los neutrófilos (47). En la inmunidad adaptativa, se ha descrito participación en el desarrollo, maduración, activación y homeostasis de las células T, por ejemplo, la Survivina es esencial en la transición de dobles negativo (CD4-CD8-) a los dobles positivos (CD4+CD8+) (48). Por otro lado, la Survivina induce la maduración de las células dendríticas, la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II, y la regulación de las moléculas de coestimulación CD80/86, proceso característico en la presentación de antígenos a las células T (5); Además, la Survivina contribuye al cambio de isotipo de inmunoglobulina y la hipermutación somática de los linfocitos B (5).

Survivina-2B está variante de empalme posee un nuevo exón, los experimentos sugieren que tiene una función anti apoptótica atenuada y que podría llegar a tener una función apoptótica debido a la presencia de un dominio BIR truncado. Se estima que una mayor fracción (52 %) de esta proteína se localiza en el citoplasma mientras que alrededor del 22 % en el núcleo. Casi el 13 % de la proteína permanece localizada en las mitocondrias junto con o sin otras variantes, como Survivina-2B y Survivina- Δ Ex3. También se ha visto implicada en el cáncer de ovario (41).

Bardan y Col. identificaron por primera vez la isoforma 3B en el año 2004, la cual tiene una función antiapoptótica debido a la presencia de un dominio BIR completo. Se ha descrito en el cáncer de mama y una supresión de esta proteína ha resultado en una apoptosis mejorada (41,49).

Caldas y Col. descubrieron la Survivina-2 α en el año 2005 (50), se localiza tanto en el núcleo como en el citoplasma. Se ha visto una interacción entre Survivina-2 α y Survivina WT, en los experimentos realizados en líneas celulares muestran que Survivina-2 α atenúa la función antiapoptótica e influye en la localización citoplasmática de la Survivina (41,50).

La última variable estudiada es la Survivina-3 α es la menos estudiada, sin embargo, se ha identificado en cáncer de mama y algunos tumores benignos (41).

2.3.1 ARTRITIS REUMATOIDE Y SURVIVINA

La Survivina se ha descrito en afecciones no malignas como la AR y se ha propuesto que la sobreproducción de Survivina puede resultar en un aumento de la tasa de proliferación de células inflamatorias como de los sinoviocitos similares a los fibroblastos (SSF) de la AR y hace que estas células sean resistentes a los mecanismos apoptóticos (17). La positividad de Survivina aumenta el riesgo general para el desarrollo de la AR y es dominante en los pacientes positivos para el epítipo compartido y ACPAs. Por lo tanto, la medición de la Survivina en la etapa preclínica de la AR puede ser útil para la predicción del desarrollo y la progresión de la enfermedad (18).

Los pacientes con AR seropositiva mostraron niveles aumentados de Survivina, daño articular progresivo, una puntuación más alta en el DAS-28 (actividad de la enfermedad) y una tasa de remisión más baja (5). Teniendo en cuenta el estado sérico de la Survivina podría predecir el desarrollo de la AR en pacientes con artralgia o dolor articular (51). Adicionalmente se ha evidenciado que la positividad de la Survivina afecta el desarrollo de daño radiológico en las articulaciones, con una progresión radiológica severa en el método van der Heijde-Sharp (vdH-S > 50) (52). Por otro lado, se ha documentado que la PCR, puntuación total de vdH-S fueron más altas en los pacientes con Survivina positivo, y tenían una mayor frecuencia de ACPAs y FR (53).

Andersson y Col. Informaron que el tabaquismo está asociado con niveles elevados de Survivina en el suero de los pacientes con AR y expresaban 3 isoformas de Survivina (WT, 2B y Δ Ex3)

(54), esto puede estar relacionado con el mecanismo de hipoxia inducido por el tabaquismo (54). Mokuda y Col. obtuvieron niveles más altos de Survivina WT y 2B en el tejido sinovial de los pacientes con AR que en los pacientes con osteoartritis (OA) (55). Por otro lado, una alta actividad de la enfermedad se asoció con un exceso de la isoforma WT en leucocitos de sangre periférica (56) y la isoforma 2B en SSF, favoreciendo el fenotipo proliferativo y de resistencia a la apoptosis (55).

2.3.2 ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL Y SURVIVINA

Lipinska y Col. observaron concentraciones significativamente mayores en pacientes con AIJ en comparación con controles en suero y líquido sinovial. También se describió una asociación entre Survivina elevada en suero y la presencia de ACPAs positivos (57). Adicionalmente describieron la capacidad de la Survivina para distinguir pacientes con AIJ con una sensibilidad de 84.3% y una especificidad de 93.1% con una concentración de survivina de 17.37pg/ml (57).

Una alta expresión de Survivina se asoció con inicio poliarticular de la enfermedad y una fase activa de la artritis, lo que favorece la selección potencial de niños con AIJ con pronóstico desfavorable, en los que este indicado un tratamiento farmacológico (58).

Por lo anterior, el protooncogén Survivina tiene una papel fundamental en la fisiopatología de la AR, por lo que la integración de la evidencia actual favorecería a la toma de decisiones en la práctica clínica, permitiendo un diagnóstico temprano de la enfermedad e inicio de tratamiento farmacológico precoz.

3. HIPÓTESIS

Ho: La Survivina no es un potencial biomarcador para el diagnóstico de la Artritis Reumatoide y Artritis Idiopática Juvenil.

Ha: La Survivina es un potencial biomarcador para el diagnóstico de la Artritis Reumatoide y Artritis Idiopática Juvenil.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Integrar la evidencia del papel de la proteína Survivina y su asociación con la AR y la AIJ.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar las características de los estudios disponibles que asocian la presencia de Survivina en suero y líquido sinovial de los pacientes con AR y AIJ.
2. Determinar el potencial de la Survivina como potencial biomarcador diagnóstico en los pacientes con AR y AIJ.
3. Evaluar la calidad de la evidencia científica existente sobre la asociación de Survivina con AR y AIJ.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de enfoque cuantitativo. A partir de los datos recolectados, se describió la asociación entre las variables, dada por la presencia de Survivina en suero y líquido sinovial de pacientes con AR o AIJ, para establecer con precisión los niveles de la población, se probó la hipótesis establecida, apoyándose en la medición numérica, el conteo y análisis estadístico.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio integrativo de tipo revisión sistemática de la literatura y meta-análisis. Se evaluó de forma sistemática la evidencia científica sobre la relación entre la proteína Survivina y la AR y la AIJ. Se analizó la calidad y la metodología empleada en los estudios incluidos en la revisión para abordar esta asociación.

5.3 POBLACIÓN

En la población a estudio, se incluyeron pacientes de artículos de estudios observacionales analíticos y ensayos clínicos que reportaban la presencia de la enfermedad a partir de criterios basados en la literatura, como los establecidos por la ACR/EULAR en el año 2010 (9) y ILAR del 2001 (10). A estos pacientes se les realizó análisis de Survivina mediante técnicas como Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA), reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) e inmunohistoquímica.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

Para identificar documentos potencialmente relevantes, se utilizaron como fuentes de información las siguientes plataformas de búsqueda: PubMed, EMBASE, CINAHL como bases de datos multidisciplinarias desde el año 2000 hasta el año 2023. Asimismo, se revisó la

bibliografía de las revisiones sistemáticas y los meta-análisis en busca de otras citas bibliográficas.

5.4.1 PALABRAS CLAVE

Las palabras clave relevantes para la búsqueda inicial serán: Arthritis, Rheumatoid; Rheumatoid Arthritis, Systemic Juvenile; Survivin; Biomarker.

5.4.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Siguiendo las recomendaciones descritas en las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (20), se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura existente. Se examinaron las bases de datos PubMed, Embase y CINAHL en busca de estudios relevantes y se realizó una revisión manual de las referencias citadas en los artículos identificados. La búsqueda se realizó sin imponer restricciones en cuanto al tamaño de la muestra o el año de publicación, abarcando los artículos publicados desde enero del 2000 hasta abril del 2023. Solo se incluyeron en el análisis los artículos publicados en inglés. Se ideó una estrategia de búsqueda integral, incorporando MESH, Emtree y términos naturales. La estrategia de búsqueda final se encuentra en la Tabla 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda discriminada por algoritmo.

Herramienta de búsqueda	Algoritmo	Límites
PubMed	(((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR ("Rheumatoid Arthritis, Systemic Juvenile"[Supplementary Concept])) OR (Arthritis, Rheumatoid)) OR (Rheumatoid Arthritis)) OR (Rheumatoid Arthritis, Systemic Juvenile)) AND (((((((("survivin"[Mesh]) OR "birc5 protein, human"[Supplementary Concept]) OR "baculoviral iap repeat containing protein 5"))	Filters: years, from 2000 – 2023 NOT ("Animals"[Mesh]) NOT ("In vitro Techniques"[Mesh])

	OR birc5 protein, human) OR baculoviral iap repeat-containing protein 5) OR "birc5 protein") OR survivin) OR baculoviral iap repeat containing 5 protein, human) OR birc5 protein)	
EMBASE	('arthritis, rheumatoid' OR 'rheumatoid arthritis' OR 'rheumatoid arthritis, systemic juvenile') AND ('survivin' OR 'birc5 protein, human' OR 'baculoviral iap repeat-containing protein 5' OR 'baculoviral iap repeat containing protein 5' OR 'birc5 protein')	Filters: years, from 2000 – 2023 NOT ("Animals") NOT ("In vitro Techniques")
CINAHL	(Arthritis, Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis, Systemic Juvenile OR Rheumatoid Arthritis) AND (survivin OR birc5 protein, human OR baculoviral iap repeat containing protein 5 OR baculoviral iap repeat-containing protein 5 OR birc5 protein OR baculoviral iap repeat containing 5 protein, human)	Filters: years, from 2000 – 2023 NOT ("Animals") NOT ("In vitro Techniques")

5.4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Estudios con una descripción del papel de la Survivina en pacientes con AR o AIJ.
- Tipo de estudio: textos completos de estudios observacionales analíticos o descriptivos y ensayos clínicos.
- Estudios que incluyan pacientes con diagnóstico de AR por criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010 (9).
- Estudios que incluyan pacientes con diagnóstico de AIJ por criterios clasificatorios ILAR 2001 (10).
- Tipo de fluido biológico evaluado: estudios que incluyan tipo de muestra suero y/o líquido sinovial.

- Estudios que evalúen Survivina por ELISA, qPCR, inmunohistoquímica.
- Idioma: estudios publicados en inglés.

5.4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estudios que evalúen pacientes con otra enfermedad autoinmune.
- Experimentos o estudios observacionales en cadáveres.
- Experimentos o estudios observacionales in vitro.
- Experimentos o estudios observacionales en animales.
- Resúmenes o presentaciones de congreso.
- Cartas al editor.
- Revisiones narrativas.

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1 DIAGRAMA DE VARIABLES

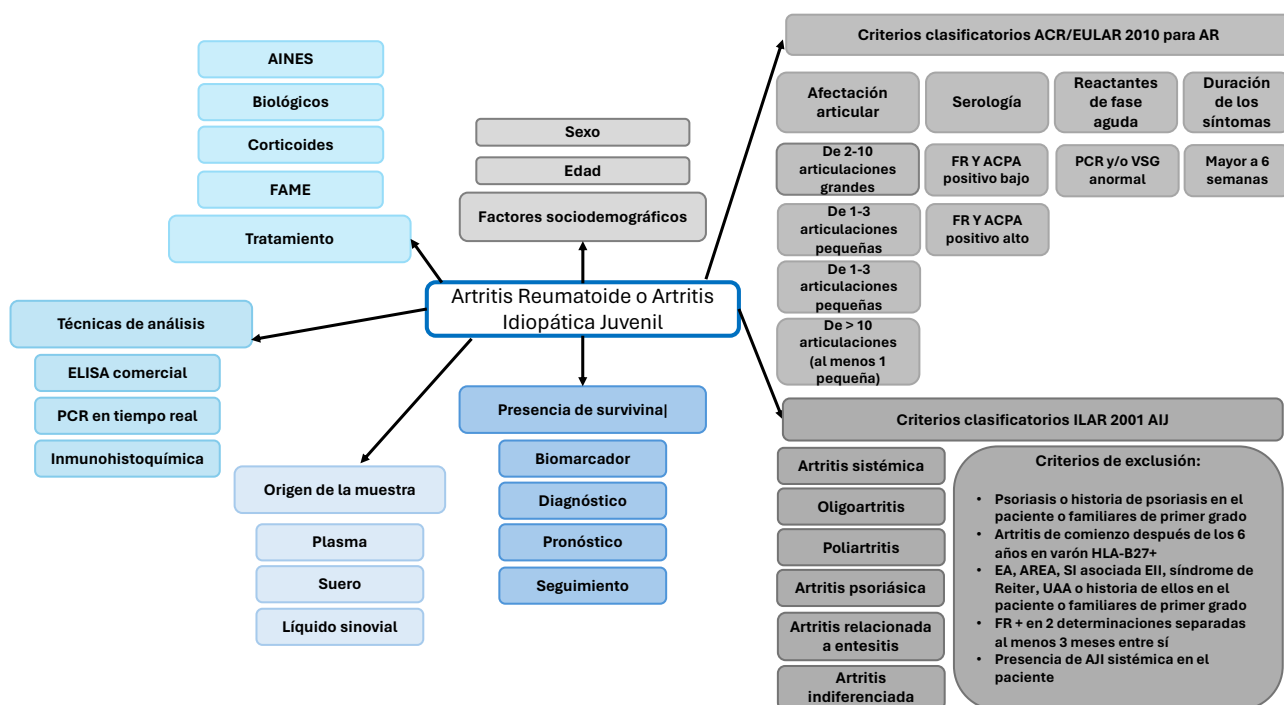


Figura 1. Diagrama de las variables de estudio.

5.5.2 Tabla de variables

Ver anexo (Tabla complementaria 1).

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN Y CALIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN

5.6.1 EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La calidad de los estudios incluidos se evaluó utilizando las herramientas de evaluación crítica proporcionadas por el Instituto Joanna Briggs (JBI) (59). Las listas de verificación del JBI evalúan la calidad metodológica de los estudios y determinan la efectividad de cada estudio, abordando el potencial de sesgo en su diseño, ejecución y análisis.

Dos revisores independientes realizaron evaluaciones individuales de la calidad de cada artículo incluido, y cualquier discrepancia se resolvió mediante consenso luego de una discusión exhaustiva. Para cada tipo de estudio, se empleó una lista de verificación específica, con ítems distintos, cada uno de los cuales podía responderse con "sí", "no", "no claro" o "no aplica". El porcentaje de evaluaciones positivas de las preguntas de la lista de verificación se calculó para cada uno de los estudios incluidos para facilitar las comparaciones de calidad entre las distintas investigaciones. Los estudios que alcanzaron una puntuación del JBI superior al 70% se clasificaron como de alta calidad, los que obtuvieron una puntuación entre el 50% y el 70% se clasificaron como de calidad media y los que obtuvieron una puntuación inferior al 50% se clasificaron como de baja calidad (60).

5.6.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Una vez completada la búsqueda en las diferentes bases de datos, los resultados obtenidos fueron importados a la aplicación web colaborativa Rayyan Systems Inc. (61), para su revisión. Dos investigadores realizaron de manera independiente la lectura de títulos y resúmenes, evaluando los criterios de elegibilidad y eliminando duplicados de forma semiautomática. Tras esta selección inicial, cada investigador seleccionó los artículos que consideraba aptos para la revisión sistemática. Cualquier desacuerdo en la selección de los artículos, se resolvió por consenso después de revisar nuevamente cada artículo y los criterios de inclusión y exclusión.

Los estudios filtrados y seleccionados fueron leídos en su totalidad por los investigadores, y la extracción de datos se llevó a cabo de manera independiente por cada uno. Estos datos se incluyeron en una base de datos construida en Microsoft Excel, que contenía todas las variables del estudio, así como la evaluación de la calidad de los estudios.

5.6.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

En este estudio se utilizaron fuentes secundarias de información. Los datos sociodemográficos, clínicos, serológicos y de laboratorio se recopilaron en una base de datos previamente establecida.

5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Tabla 2. Tipos de sesgos.

Tipo	Descripción de la posibilidad de ocurrencia	Forma de control
Publicación	Los estudios de investigaciones que presentan resultados con significancia estadística o que respaldan la hipótesis del estudio tienen más posibilidades de ser publicados, mientras que los resultados que no respaldan la hipótesis no son difundidos.	Para determinar el sesgo de publicación se usó el gráfico de embudo y la prueba de asimetría de regresión de Egger.
Duplicación	Durante la búsqueda sistemática de artículos en diferentes bases de datos, se pueden encontrar autores que envían su trabajo a más de una revista generando documentos duplicados, es decir, los resultados de una investigación de forma total o parcial se publican en más de una ocasión.	Dos investigadores se dedicaron a la lectura crítica de todos los artículos para verificar que cumplieran con los criterios de inclusión y para determinar la existencia de duplicados.

Tipo	Descripción de la posibilidad de ocurrencia	Forma de control
Información	Errores en la tabulación de los datos.	Se hizo revisión de los datos registrados por dos investigadores y se fue a la fuente secundaria cada vez que hubo discrepancia.

5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se evaluó la positividad de Survivina, se evaluó el número de pacientes con AR y AIJ con Survivina positiva y se comparó con datos similares de controles sin AR o AIJ para estimar el odds ratio (OR). Las medias de Survivina con desviación estándar (DE) informadas en los estudios incluidos se agruparon para estimar la diferencia de medias estandarizadas (DME) entre pacientes con AR y controles. Debido a la heterogeneidad de los datos, los resultados de los análisis se informaron mediante un modelo de efectos aleatorios (método de Mantel-Haenszel). Se utilizaron diagramas de bosque para mostrar el modelo de efecto final. Para el OR estimado global o las diferencias de medias ponderadas, un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. La heterogeneidad entre los estudios se probó mediante el método de chi-cuadrado, donde un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El valor de I^2 indica el porcentaje de variación en los resultados agrupados del estudio y un valor de I^2 superior al 20% se consideró estadísticamente significativo. El sesgo de publicación se estimó visualmente y se evaluó mediante gráficos en embudo y se confirmó mediante la prueba de regresión de Egger. Todos los análisis se realizaron en R versión 3.6.0 con el paquete Metafor.

5.9 DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

Este protocolo será compartido en el repositorio institucional de la Universidad del Rosario. Se espera que los resultados de este estudio sean publicados en una revista indexada.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se llevó a cabo dentro de los estándares éticos según la última versión oficial de la Declaración de Helsinki.

Según a la resolución No. 8430 de 1993 (4 de octubre) del Ministerio de Salud, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, mediante el artículo 11 del capítulo 1 (sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos) se establece que la investigación realizada en este proyecto se clasifica en la categoría de investigación sin riesgo, dado que la fuente de información es secundaria, tomándose como unidad de análisis las revisiones publicadas sobre el fenómeno de investigación. No se realizarán intervenciones o modificaciones sobre la población.

De acuerdo con la ley 33 de 1987 del Congreso de la República, la cual corresponde al convenio de Berna para la protección de obras literarias y artísticas, en esta revisión sistemática se tomaron como referencia estudios científicos publicados en diferentes fuentes de información, respetando los derechos de autor, propiedad intelectual y licencia de cada uno de ellos citando la fuente de referencia, adicionalmente los estudios incluidos obtuvieron el consentimiento informado de los participantes, fueron aprobados por comités de ética independientes, garantizando el cumplimiento de los estándares éticos internacionales.

Los datos se analizaron de manera imparcial, utilizando métodos estandarizados para reducir el sesgo. Los resultados se presentan de forma transparente, incluyendo tanto los hallazgos positivos como negativos.

Asimismo, el desarrollo de este estudio estuvo basado en los principios fundamentales de la ética: beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, enfocados en la maximización de recursos.

De igual forma, los autores declaran no presentar conflictos de interés en el proceso de concepción, desarrollo y presentación de resultados.

7. RESULTADOS

7.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Inicialmente se encontraron 194 registros buscando en la base de datos. Otras fuentes identificaron dos estudios adicionales. Tras excluir los estudios duplicados, se obtuvo un total de 130 estudios. Después de que los primeros registros fueron seleccionados por título y resumen, se evaluó completamente la elegibilidad de 52 artículos. De estos, 26 estudios no informaron niveles de Survivina, 15 tenían otro tipo de publicación, 4 eran cohortes duplicadas y 1 no tenía el texto completo disponible. Esto resultó en la inclusión de 7 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la síntesis cuantitativa y cualitativa (Figura 2). Adicionalmente 31 de los 52 artículos revisados informaron la presencia de Survivina mediante varias técnicas de laboratorio, como ELISA, inmunohistoquímica y qPCR en suero, líquido sinovial y tejido sinovial de pacientes con AR y AIJ (Tabla complementaria 2) (18,42,51,53–58,62–83).

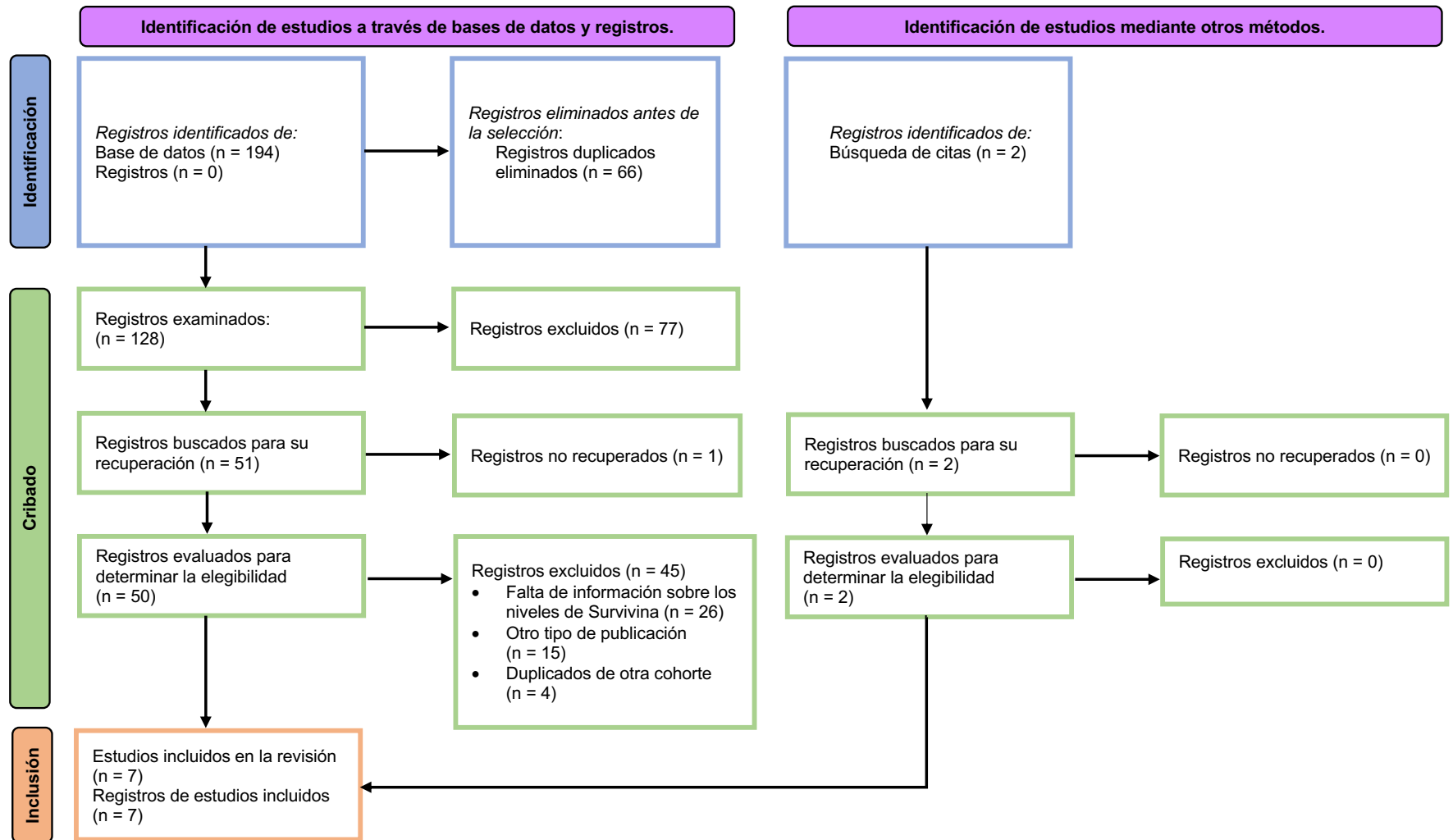


Figura 2. Diagrama de flujo de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA).

7.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS Y RIESGO DE SESGO DENTRO DE LOS ESTUDIOS

De 7 investigaciones incluidas en la revisión sistemática, 5 fueron estudios de casos y controles y 2 fueron estudios transversales (42,57,58,67,69,73,78). Ninguno de los ensayos clínicos cumplió con los criterios utilizados en la revisión metódica. La herramienta de evaluación crítica del JBI se utilizó para clasificar la calidad de los estudios revisados. Esta herramienta de evaluación se aplicó tanto a estudios comparativos como no comparativos. En general, el 100% de los manuscritos se consideraron de alta calidad. Los resultados de la evaluación de la calidad metodológica mediante la herramienta de evaluación crítica del JBI se resumen en la Tabla complementaria 3 (60).

7.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Todos los estudios incluyeron mujeres y hombres, dos estudios incluyeron niños y adolescentes (57,58). El diagnóstico de AR se basó en el cumplimiento de los criterios ACR (12) o ACR/EULAR (9), y el diagnóstico de AIJ se basó en el cumplimiento de los criterios ILAR (10). Las características demográficas y clínicas de las poblaciones de estudio se muestran en la Tabla 3. Para la cuantificación de la Survivina en suero y líquido sinovial, todos los estudios utilizaron un kit ELISA (R&D Systems) (42,57,58,67,69,73) y (Shanghai Korean Biotech co., Ltd. Shanghai, China) (78).

Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

Autor y año de publicación	País	Enfermedad	N (Casos/ Controles)	Edad Casos/ Controles, años	Duración enfermedad, Años	FR + casos	ACPAs + casos	Fluido biológico
Baraka y col. (2019) (69)	Egipto	AR	50/30	46,4 ± 10.94 / 46.03 ± 10.53	9.1 ± 7.36	42	12	Suero Líquido sinovial
Bokarewa y col. (2005) (42)	Suecia	AR	131/34	NA / 42 ± 1.8	NA	NA	NA	Suero Líquido sinovial

Autor y año de publicación	País	Enfermedad	N (Casos/ Controles)	Edad Casos/ Controles, años	Duración enfermedad, Años	FR + casos	ACPAs + casos	Fluido biológico
Chun-Lai y col. (2015) (67)	Malasia	AR	515/978	46,2 ± 11.8 / 46.3 ± 11.39	NA	NA	312	Suero
Galeotti y col. (2008) (58)	Costa Rica	AIJ	46/46	12 ± 5 / 12 ± 5	5 ± 3	NA	NA	Suero
Lipinska y col. (2021) (57)	Polonia	AIJ	70/29	10.6 ± 1.89 / 10.6 ± 3.57	12.37 ± 7.27	9	17	Suero Líquido sinovial
Radwan y col. (2021) (78)	Egipto	AR	58/34	43.5 ± 11.5 / 42.4 ± 12.2	2.6 ± 1.13	46	45	Suero
Svensson y col. (2014) (73)	Suecia	AR	339/339	56.5 ± 16 / 56.5 ± 6.2 ± 3.3 16		184	169	Suero

Abreviaciones: AR, Artritis reumatoide; AIJ, Artritis Idiopática Juvenil; FR, Factor reumatoide; ACPAs, Anticuerpos anti-péptidos citrulinados; NA, No aplica.

7.4 METANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE SURVIVINA EN AR Y CONTROLES

Para la síntesis cuantitativa, solo se utilizaron los artículos que reportaron positividad o niveles de Survivina en casos y controles (n: 5), de los cuales 2 incluían pacientes con AIJ (57,58). Como se muestra en la Figura 3, los datos combinados de 5 estudios (57,58,67,69,73) mostraron que la frecuencia de positividad para Survivina en pacientes con AR era significativamente mayor en comparación con los controles (913/1738 [52,5%] frente a 245/2010 [12,1%], OR 13,89 [IC 95% 1,74;110,89]) con heterogeneidad ($I^2 = 98\%$, $p = <0,01$) (Figura 3). Cinco estudios proporcionaron datos sobre los niveles de Survivina en pacientes con AR y controles (42,57,69,73,78). Los pacientes con AR presentaron niveles más elevados de Survivina en comparación con controles sanos (DM = 2,05 [IC del 95 %: 0,55; 3,56] e $I^2 = 93\%$, $p = <0,01$) (Figura 4).

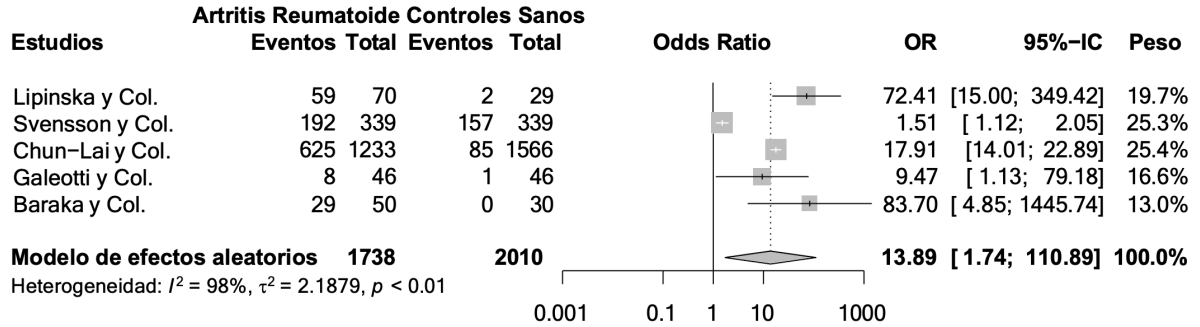


Figura 3. Diagrama de bosque que muestra el meta-análisis sobre la presencia de Survivina positiva en pacientes con AR/AIJ en comparación con los controles.

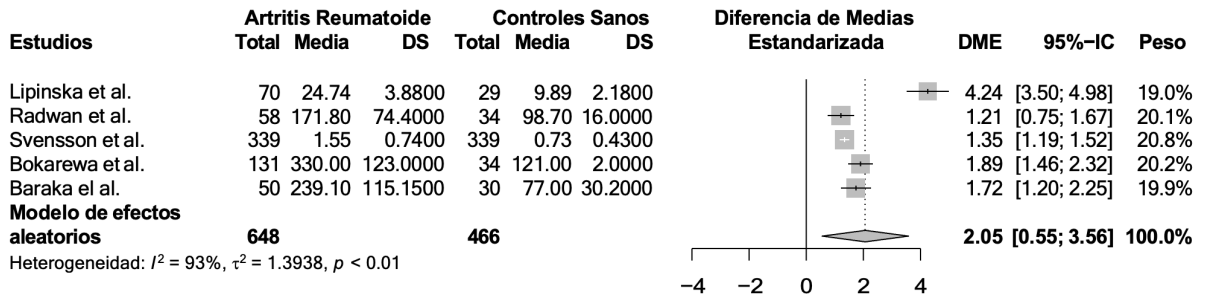


Figura 4. Diagrama de bosque que muestra el meta-análisis de las DME de los niveles de Survivina en pacientes con AR/AIJ en comparación con los controles.

7.5 ANÁLISIS CUALITATIVOS

Dos estudios de pacientes con AIJ indicaron que tenían niveles más altos de Survivina que los controles (57,58) y tres estudios de pacientes con AR indicaron que tenían niveles más altos de Survivina que los controles (67,69,73). Se ha informado la presencia de niveles elevados de Survivina con el tabaquismo (73) y con autoanticuerpos como FR (58) y ACPA (57,67). No se encontró correlación entre los niveles de Survivina con la edad del paciente, la duración de la AIJ o el tratamiento con inhibidores del TNF- α (57,58). Los informes de Survivina no fueron diferentes en los pacientes tratados con corticosteroides orales o AINE. Sin embargo, los pacientes que recibieron metotrexato tuvieron niveles más bajos de Survivina (58). Por otro lado, tres estudios indicaron niveles elevados de la proteína en líquido sinovial (42,57,69), 2 de 3 artículos reportaron que los niveles de Survivina se encontraban más elevados en líquido sinovial en comparación al suero de paciente con AR

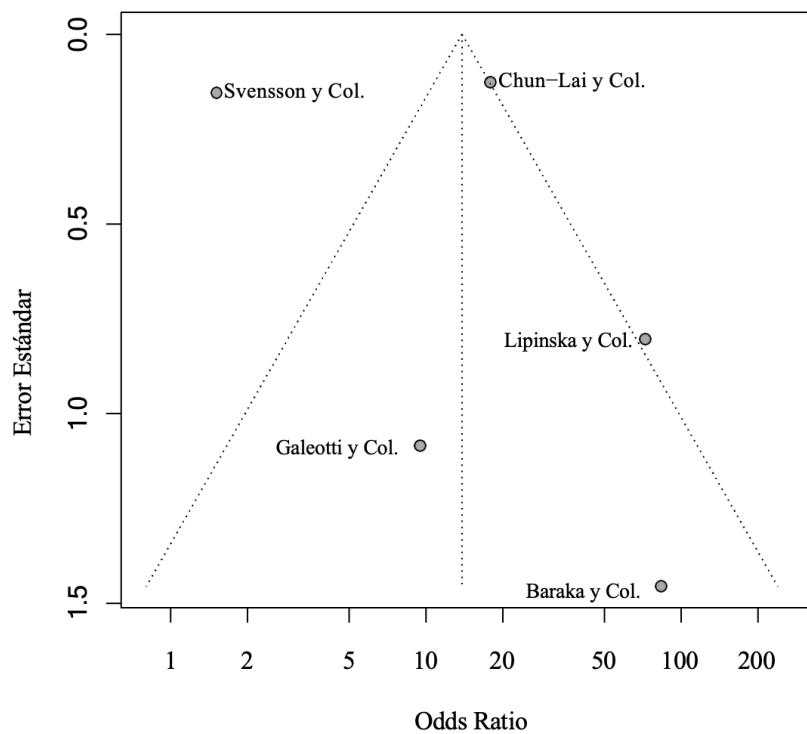
(69) y AIJ (57). Adicionalmente, 1 de 3 artículos reportó niveles de Survivina más elevados en pacientes con AR erosiva en plasma y líquido sinovial en comparación con AR no erosiva (42). Sin embargo, no fue posible hacer una análisis con los datos disponibles de líquido sinovial, debido a la presencia de únicamente 3 artículos.

7.6 EL SESGO DE PUBLICACIÓN

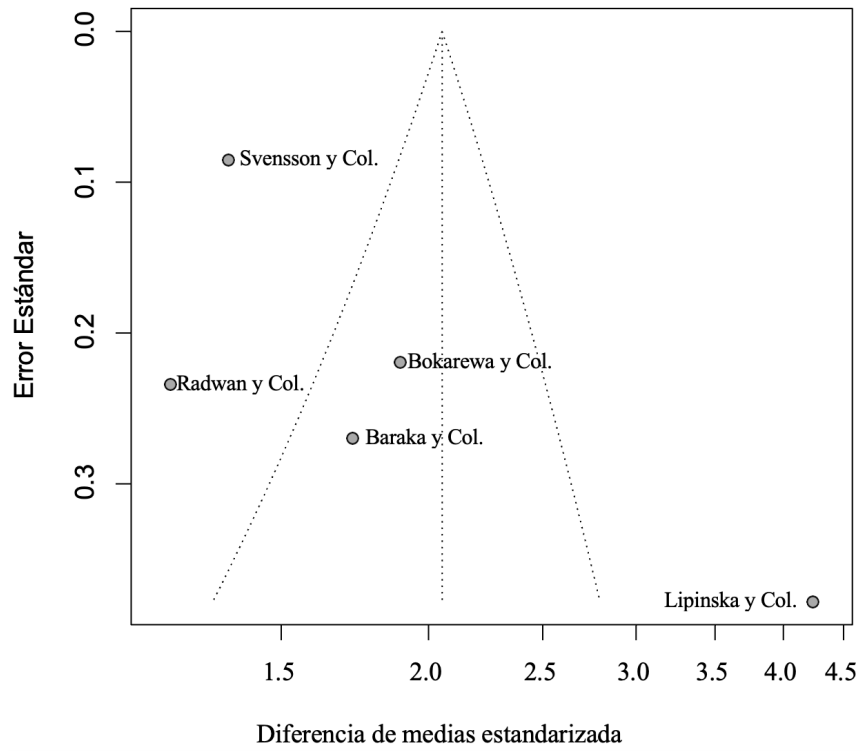
Los gráficos en embudo demostraron distribuciones simétricas y las pruebas de Egger confirmaron la falta de sesgo de publicación para el análisis de prevalencia o diferencia de medias ($p = 0.1945$ y $p = 0.8447$, respectivamente) (Figura 5).

Figura 5. Gráficos en embudo para el modelo de pacientes y controles con AR o AIJ:

A. Prevalencia de Survivina:



B. Diferencias medias de Survivina:



8. DISCUSIÓN

La necesidad de nuevos biomarcadores útiles en enfermedades reumatológicas impulsa la investigación de nuevas proteínas que sean candidatas que expliquen la fisiopatología de la enfermedad y en este sentido convertirse en un biomarcador eficaz.

En este estudio se encontró que los pacientes diagnosticados con AR y AIJ tenían una expresión de Survivina de +2 DE con respecto a los controles sanos, medida con un kit ELISA, la expresión de Survivina en los diferentes artículos fue definida por varios puntos de corte como: >9,96 pg/ml (57), >117,5 pg/ml (78), >167,63 pg/ml (69), >300 pg/ml (42,73) y >450 pg/ml (58,67). Se asocian niveles elevados de Survivina extracelular con problemas articulares como destrucción articular progresiva y progresión radiológica, dificultad en la remisión y uso de FAME en monoterapia y en combinación, adicionalmente un mayor uso de glucocorticoides orales (5,73). Esto sugiere una participación de esta proteína en la fisiopatología de la AR y la AIJ, ya que interviene en la respuesta celular, el metabolismo, la apoptosis y el control del ciclo celular (84). Se ha demostrado que la detección de Survivina ayuda a identificar a aquellos pacientes con un curso grave de la enfermedad en AR o AIJ y su necesidad de atención reumatológica adicional (58). Además, se ha identificado que los niveles elevados de survivina extracelular están asociados con la artritis erosiva crónica, lo que indica un mal pronóstico (42).

Clínicamente, tener una EAI inflamatoria crónica como la AR es una afección que aumenta el riesgo de discapacidad lo suficiente como para justificar el tratamiento temprano con FAME (85). En la fase preclínica de la enfermedad, se ha demostrado que una elevación de Survivina y la presencia de ACPAs son predictores de AR (64,73,86,87). Por otro lado, Erlandsson y Col. evaluaron la Survivina como un biomarcador que mejora la sensibilidad clínica de la transición de artralgia a AR (51), favoreciendo un diagnóstico más temprano y el inicio del manejo médico.

Sin embargo, los pacientes con AR temprana, definida como una duración de la enfermedad de 1 año o menos, predicen una destrucción articular progresiva, correlacionándose con la

puntuación vdH-S (52), a pesar de un tratamiento más intensivo (73). Por lo anterior, varios autores sugieren que el protooncogén Survivina es un factor predictivo de progresión radiológica, destrucción articular y actividad persistente de la enfermedad en pacientes con AR, que puede utilizarse independientemente de los anticuerpos ACPAs y del FR (53).

Además, Galeotti y Col. observaron un alto nivel de Survivina extracelular en el 17% de los pacientes con AIJ y solo en el 2% de los pacientes del grupo control, asociado a AIJ poliarticular, con inicio sistémico y fase activa de la enfermedad, demostrando que los pacientes con AIJ portador de FR positivo tenían un nivel más alto de Survivina en comparación con aquellos que carecen de FR (58).

Por otro lado, se ha identificado la presencia de Survivina en el líquido sinovial de las articulaciones y en las células sinoviales (42,57,69). Por lo tanto, decidimos evaluar los niveles de Survivina en el líquido articular; sin embargo, debido al escaso número de artículos disponibles, no fue posible realizar este análisis.

Bokarewa y Col. encontraron que el 96% de los pacientes con niveles altos de Survivina tenían AR erosiva tanto en muestras de plasma como de líquido sinovial (con una media de 1039 ± 523 pg/ml) (42). Survivina y XIAP se expresan en la membrana sinovial reumatoide activa, lo que sugiere una inhibición de la apoptosis en las células de la AR (42,63). Además, Ahn y Col. mostraron expresión de Survivina en tejidos y membranas sinoviales y SSF mediante tinción inmunohistoquímica (65), favoreciendo y perpetuando la respuesta inflamatoria local.

En cuanto a la respuesta a tratamiento se ha descrito que altos niveles de Survivina (>4.0 ng/ml) predicen un alto grado de daño radiológico (5) y mala respuesta a medicamentos biológicos como por ejemplo infliximab (64). Algunos investigadores concluyeron que Survivina podría ser el marcador de los que no responden a FAME (64,70,71).

9. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio integrativo permitió esclarecer la evidencia actual sobre la presencia de Survivina en pacientes con cuadros preclínicos o ya establecidos de AR o AIJ. La elevación de los niveles de Survivina en suero y líquido sinovial durante la fase preclínica de estas enfermedades sugiere un potencial papel como biomarcador. Además, se observó una asociación entre niveles elevados de Survivina y la presencia de ACPAs. La calidad de la evidencia científica evaluada fue de alta calidad según las guías JBI. En consecuencia, la medición de Survivina podría considerarse como una herramienta adicional en la práctica clínica, que podría mejorar la estratificación del riesgo, permitiendo intervenciones más tempranas y personalizadas. No obstante, se requieren más estudios para validar estos hallazgos y comprender mejor su papel fisiopatológico, considerando también las implicaciones éticas y el impacto en el tratamiento y pronóstico de los pacientes con AR y AIJ.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, Richards P, Thomsen AM, Rasmussen C. Rheumatoid arthritis patients' oral health and disease activity. *Int J Rheum Dis*. 2019 May 7;1756-185X.13590.
2. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2019 Apr;26(2):83–7.
3. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Sep 6;
4. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10055):2023–38.
5. Zafari P, Rafiei A, Esmaeili S, Moonesi M, Taghadosi M. Survivin a pivotal antiapoptotic protein in rheumatoid arthritis. *J Cell Physiol*. 2019 Dec 6;234(12):21575–87.
6. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857.
7. Kurowska W, Kuca-Warnawin EH, Radzikowska A, Maśliński W. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Central European Journal of Immunology*. 2017;42(4):390–8.
8. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010 Jan;233(1):34–54.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep 1;69(9):1580–8.
10. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390–2.
11. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011 Mar;6:33–7.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mchane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar 29;31(3):315–24.
13. Bansal N, Pasricha C, Kumari P, Jangra S, Kaur R, Singh R. A comprehensive overview of juvenile idiopathic arthritis: From pathophysiology to management. *Autoimmun Rev*. 2023 Jul;22(7):103337.
14. Pahlavan Y, kahroba H, Samadi N, Karimi A, Ansarin K, Khabbazi A. Survivin modulatory role in autoimmune and autoinflammatory diseases. *J Cell Physiol*. 2019 Nov 24;234(11):19440–50.
15. Chang JY, Cheung CHA, Huang CC, Tsai FY, Lee JYC, Cheng SM, et al. Survivin - biology and potential as a therapeutic target in oncology. *Onco Targets Ther*. 2013 Oct;1453.
16. Li F. Survivin study: What is the next wave? *J Cell Physiol*. 2003 Oct 28;197(1):8–29.

17. Gravina G, Wasén C, Garcia-Bonete MJ, Turkkila M, Erlandsson MC, Töyrä Silfverswärd S, et al. Survivin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2017 Aug;16(8):845–55.
18. Bokarewa M, Brink M, Erlandsson M, Rantapää Dahlqvist S. Survivin but not Fms-like tyrosine kinase 3 ligand is up-regulated before the onset of rheumatoid arthritis: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R45.
19. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice.* 2018 Jun;45(2):237–55.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;n71.
21. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89–95.
22. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R. *Autoimmunity: From Bench to Bedside.* Bogota: El Rosario University Press.; 2013.
23. Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr;13(4–5):423–6.
24. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015 Oct;278(4):369–95.
25. Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012 May;11(6–7):A386–92.
26. Anaya JM. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther.* 2010 Dec 9;12(6):147.
27. Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, Maynchenko M, Kidolezi Y, Cifaldi M. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jan 1;26(1):77–90.
28. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, Kontinen YT, Nordström D, Blom M. The Cost-Effectiveness of Biologics for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015 Mar 17;10(3):e0119683.
29. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Apr;32(2):174–87.
30. Sociedad Española de Reumatología. A, Pascual-Salcedo D, Martín-Mola E. *Revista española de reumatología : órgano oficial de la Sociedad Española de Reumatología.* [Internet]. Vol. 27, *Revista Española de Reumatología. La Sociedad;* 2000 [cited 2023 May 23]. 247–249 p. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-artritis-reumatoide-11712>
31. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol.* 2013 Feb 20;31(2):142–7.
32. Klein K, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Jan;27(1):76–82.
33. Maeda Y, Takeda K. Host–microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med.* 2019 Dec 11;51(12):1–6.
34. Vandeputte D, Kathagen G, D’hoel K, Vieira-Silva S, Valles-Colomer M, Sabino J, et al. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load. *Nature.* 2017 Nov 1;551(7681):507–11.

35. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102400.
36. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice.* 2018 Jun;45(2):237–55.
37. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther.* 2016 Dec 12;3(2):187–207.
38. Prahald S, Glass DN. Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis? *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl 3):303.
39. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019 Jan 1;170(1):ITC1.
40. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 2017 Jun;389(10086):2338–48.
41. Sah NK, Seniya C. Survivin splice variants and their diagnostic significance. *Tumor Biology.* 2015 Sep 6;36(9):6623–31.
42. Bokarewa M, Lindblad S, Bokarew D, Tarkowski A. Balance between survivin, a key member of the apoptosis inhibitor family, and its specific antibodies determines erosivity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(2):R349-58.
43. Eckelman BP, Salvesen GS, Scott FL. Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family. *EMBO Rep.* 2006 Aug;7(10):988–94.
44. Araya LE, Soni I V., Hardy JA, Julien O. Deorphanizing Caspase-3 and Caspase-9 Substrates In and Out of Apoptosis with Deep Substrate Profiling. *ACS Chem Biol.* 2021 Nov 19;16(11):2280–96.
45. Kitagawa M, Lee SH. The chromosomal passenger complex (CPC) as a key orchestrator of orderly mitotic exit and cytokinesis. *Front Cell Dev Biol.* 2015 Mar 5;3.
46. Mahotka C, Wenzel M, Springer E, Gabbert HE, Gerharz CD. Survivin-deltaEx3 and survivin-2B: two novel splice variants of the apoptosis inhibitor survivin with different antiapoptotic properties. *Cancer Res.* 1999 Dec 15;59(24):6097–102.
47. Altnauer F, Martinelli S, Yousefi S, Thürig C, Schmid I, Conway EM, et al. Inflammation-associated Cell Cycle-independent Block of Apoptosis by Survivin in Terminally Differentiated Neutrophils. *J Exp Med.* 2004 May 17;199(10):1343–54.
48. Xing Z, Conway EM, Kang C, Winoto A. Essential Role of Survivin, an Inhibitor of Apoptosis Protein, in T Cell Development, Maturation, and Homeostasis. *J Exp Med.* 2004 Jan 5;199(1):69–80.
49. Badran A, Yoshida A, Ishikawa K, Goi T, Yamaguchi A, Ueda T, et al. Identification of a novel splice variant of the human anti-apoptosis gene survivin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Feb;314(3):902–7.
50. Caldas H, Honsey LE, Altura RA. Survivin 2 α : a novel Survivin splice variant expressed in human malignancies. *Mol Cancer.* 2005 Dec 2;4(1):11.
51. Erlandsson MC, Turkkila M, Pullerits R, Bokarewa MI. Survivin Measurement improves Clinical Prediction of Transition From Arthralgia to RA—Biomarkers to Improve Clinical Sensitivity of Transition From Arthralgia to RA. *Front Med (Lausanne).* 2018 Aug 2;5.
52. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol.* 1995 Sep;22(9):1792–6.

53. Svensson B, Hafström I, Forslind K, Albertsson K, Tarkowski A, Bokarewa M. Increased expression of proto-oncogene survivin predicts joint destruction and persistent disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Med*. 2010 Jan 21;42(1):45–54.
54. Andersson KME, Turkkila M, Erlandsson MC, Bossios A, Silfverswärd ST, Hu D, et al. Survivin controls biogenesis of microRNA in smokers: A link to pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2017 Mar;1863(3):663–73.
55. Mokuda S, Miyazaki T, Ito Y, Yamasaki S, Inoue H, Guo Y, et al. The proto-oncogene survivin splice variant 2B is induced by PDGF and leads to cell proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Sci Rep*. 2015 May 22;5(1):9795.
56. Turkkila M, Andersson KME, Amu S, Brisslert M, Erlandsson MC, Silfverswärd S, et al. Suppressed diversity of survivin splicing in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 10;17(1):175.
57. Lipinska J, Kaszkowiak M, Malachowska B, Swidrowska-Jaros J, Smolewska E. Concentration of survivin in children with oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA): diagnostic and prognostic value—a single-center study. *Arthritis Res Ther*. 2021 Dec 26;23(1):40.
58. Galeotti L, Adrian K, Berg S, Tarkowski A, Bokarewa M. Circulating survivin indicates severe course of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(2):373–8.
59. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020.
60. Pimsen A, Kao CY, Hsu ST, Shu BC. The Effect of Advance Care Planning Intervention on Hospitalization Among Nursing Home Residents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2022 Sep;23(9):1448-1460.e1.
61. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
62. Smith MD, Weedon H, Papangelis V, Walker J, Roberts-Thomson PJ, Ahern MJ. Apoptosis in the rheumatoid arthritis synovial membrane: modulation by disease-modifying anti-rheumatic drug treatment. *Rheumatology*. 2010 May 1;49(5):862–75.
63. Dharmapatni AA, Smith MD, Findlay DM, Holding CA, Evdokiou A, Ahern MJ, et al. Elevated expression of caspase-3 inhibitors, survivin and XIAP correlates with low levels of apoptosis in active rheumatoid synovium. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R13.
64. Isgren A, Forslind K, Erlandsson M, Axelsson C, Andersson S, Lund A, et al. High Survivin Levels Predict Poor Clinical Response to Infliximab Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Apr;41(5):652–7.
65. Ahn JK, Oh JM, Lee J, Bae EK, Ahn KS, Cha HS, et al. Increased extracellular survivin in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients: fibroblast-like synoviocytes as a potential source of extracellular survivin. *Inflammation*. 2010 Dec;33(6):381–8.
66. Erlandsson MC, Forslind K, Andersson SEM, Lund A, Bokarewa MI. Metastasin S100A4 is increased in proportion to radiographic damage in patients with RA. *Rheumatology*. 2012 May;51(5):932–40.
67. Chun-Lai T, Murad S, Erlandsson MC, Hussein H, Sulaiman W, Dhaliwal JS, et al. Recognizing Rheumatoid Arthritis: Oncoprotein Survivin Opens New Possibilities A Population-based Case–Control Study. *Medicine*. 2015 Jan;94(4):e468.

68. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Relationship of angiogenic factors to disease activity and radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):881–6.
69. Baraka EAA, El Din MS, El Shambky A, Fouad NA, Abdelkader MA. Serum and synovial survivin in rheumatoid arthritis: Relation to disease activity and severity. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2019 Oct 1;46(4):221–8.
70. Shi R, Chen M, Litifu B, Zhaorigetu. Serum interleukin-6 and survivin levels predict clinical response to etanercept treatment in patients with established rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018 Jan 2;28(1):126–32.
71. Levitsky A, Erlandsson MC, van Vollenhoven RF, Bokarewa MI. Serum survivin predicts responses to treatment in active rheumatoid arthritis: a post hoc analysis from the SWEFOT trial. *BMC Med*. 2015 Dec 30;13(1):247.
72. Wasén C, Turkkila M, Bossios A, Erlandsson M, Andersson KM, Ekerljung L, et al. Smoking activates cytotoxic CD8⁺ T cells and causes survivin release in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2017 Mar;78:101–10.
73. Svensson B, Hafström I, Erlandsson MC, Forslind K, Bokarewa MI. Smoking in combination with antibodies to cyclic citrullinated peptides is associated with persistently high levels of survivin in early rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R12.
74. Erlandsson MC, Turkkila M, Siljehult F, Pullerits R, Eriksson C, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Survivin improves the early recognition of rheumatoid arthritis among patients with arthralgia: A population-based study within two university cities of Sweden. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jun;47(6):778–85.
75. Baran M, Möllers LN, Andersson S, Jonsson I, Ekwall AH, Bjersing J, et al. Survivin is an essential mediator of arthritis interacting with urokinase signalling. *J Cell Mol Med*. 2009 Sep 29;13(9b):3797–808.
76. Jenko B, Praprotnik S, Čučnik S, Rotar Ž, Tomšič M, Dolžan V. Survivin polymorphism is associated with disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. 2016 Jan;17(1):45–9.
77. Ma S, Wang J, Lin J, Jin S, He F, Mei J, et al. Survivin promotes rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte cell proliferation, and the expression of angiogenesis-related proteins by activating the NOTCH pathway. *Int J Rheum Dis*. 2021 Jul 7;24(7):922–9.
78. Radwan A, Allam A. Clinical significance of serum survivin in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity, functional status and radiological damage. *The Egyptian Rheumatologist*. 2021 Apr;43(2):109–13.
79. Ebrahimiyan H, Rezaei N, Vojdani M, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. microRNA involvement in the regulation of survivin in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jun 5;22(6):1107–14.
80. Chen D, Liu D, Liu D, He M, Peng A, Xu J, et al. Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocyte Suppression Mediated by PTEN Involves Survivin Gene Silencing. *Sci Rep*. 2017 Mar 23;7(1):367.
81. YANG S, YANG Y. Downregulation of microRNA-221 decreases migration and invasion in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep*. 2015 Aug;12(2):2395–401.

82. Mera S, Magnusson M, Tarkowski A, Bokarewa M. Extracellular survivin up-regulates adhesion molecules on the surface of leukocytes changing their reactivity pattern. *J Leukoc Biol.* 2008 Jan 1;83(1):149–55.
83. Long XM. Expression of Survivin in Patients With Refractory Rheumatoid Arthritis in a Chinese Population. *Arch Rheumatol.* 2014 Jun 27;29(2):81–7.
84. Li F, Ling X. Survivin study: An update of “What is the next wave?” *J Cell Physiol.* 2006 Sep 23;208(3):476–86.
85. Prasad P, Verma S, Surbhi, Ganguly NK, Chaturvedi V, Mittal SA. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem.* 2023 Jan 21;478(1):69–88.
86. Khodashahi M, Saadati N, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Rastgou N. Diagnostic Role of Survivin in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rev.* 2020 Dec 24;16(4):267–79.
87. Perumal NB, Kaplan MH. Regulating IL9 transcription in T helper cells. *Trends Immunol.* 2011 Apr;32(4):146–50.

11. ANEXOS

Anexo 1.

Tabla Complementaria 1. Tabla de variables

Nombre	Clasificación por relación de estudio	Definición	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida	Objetivo específico con el que se relaciona
Título	Variable independiente	Nombre del artículo	Cualitativa nominal	-	Objetivo 1
Autores	Variable independiente	Apellido inicial de los autores del artículo	Cualitativa nominal	-	Objetivo 1
País	Variable independiente	Nombre del país donde se realizó el artículo	Cualitativa nominal	-	Objetivo 1
Año	Variable independiente	Año en el que se publicó el artículo	Cuantitativa razón	Año	Objetivo 1
Tipo de estudio	Variable independiente	Tipo de estudio realizado	Cualitativa nominal	1: Reporte de caso 2: Casos y controles 3: Cohortes 4: metaanálisis 5: Revisión sistemática 6: Ensayo clínico	Objetivo 1

Nombre	Clasificación por relación de estudio	Definición	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida	Objetivo específico con el que se relaciona
Edad	Variable independiente	Promedio o mediana de la edad de los pacientes que participaron en el estudio	Cuantitativa razón	Años	Objetivo 1
Género	Variable independiente	Distinguir entre hombre y mujer	Cualitativa nominal	1: Masculino 2: Femenino	Objetivo 1
Origen de la muestra	Variable independiente	Se tomará en cuenta cualquier tipo de muestra biológica	Cualitativa nominal	1: Suero 2. Plasma 4. Líquido sinovial	
Artritis Reumatoide	Variable dependiente	Presencia o no de manifestaciones clínicas	Cualitativa nominal	1: No (No AR) 2: Si (AR)	Objetivo 1
Actividad de la enfermedad	Variable independiente	Se basará en la escala de DAS 28	Cualitativa ordinal	1: Remisión 2: Baja 3: Moderada 4: Alta	Objetivo 1
Factor reumatoide	Variable independiente	Presencia o ausencia de FR en sangre por análisis serológico	Cualitativa nominal	1: Negativo (Negatividad de FR) 2: Positivo (Positividad de FR) N/A: No aplica	Objetivo 2

Nombre	Clasificación por relación de estudio	Definición	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida	Objetivo específico con el que se relaciona
Anticuerpos anti-péptidos citrulinados	Variable independiente	Presencia o ausencia de anticuerpos anti-péptidos citrulinados en sangre por análisis serológico	Cualitativa nominal	1: Negativo (Negatividad de ACPAs) 2: Positivo (Positividad de ACPAs) N/A: No aplica	Objetivo 2
Survivina	Variable independiente	Presencia o ausencia de Survivina en sangre y/o tejido por análisis serológico o inmunohistoquímico	Cualitativa nominal	1: Negativo (Negatividad de Survivina) 2: Positivo (Positividad de Survivina) N/A: No aplica	Objetivo 2
Survivina	Variable independiente	Presencia o ausencia de Survivina en sangre y/o tejido por análisis serológico o inmunohistoquímico	Cuantitativa	pg/ml	Objetivo 2
Tratamiento	Variable confusión	Recibir al menos 1 medicamento para el manejo de la enfermedad	Cualitativa nominal	0: No (No recibe medicamentos) 1: Si (\geq a 1 medicamento)	-

Nombre	Clasificación por relación de estudio	Definición	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida	Objetivo específico con el que se relaciona
Calidad de la evidencia	Variable independiente	Calificar la calidad de cada artículo utilizado	Cualitativa nominal	Calidad baja Calidad media Calidad alta	Objetivo 3

Abreviaciones: AR, Artritis Reumatoide; ACPAs, Anticuerpos anti-péptidos citrulinados; FR, Factor Reumatoide.

Anexo 2.

Tabla complementaria 2. Artículos que informaron la presencia de Survivina en pacientes con AR o AIJ.

Autor y año de publicación	Muestra	Técnica utilizada	Resultados
Ahn y Col. 2010 (65)	- Líquido sinovial - Tejido sinovial	- ELISA - Western Blot - Inmunohistoquímica	Los niveles de Survivina del líquido sinovial fueron más altos en pacientes con AR erosiva que no erosiva. La expresión de Survivina se detectó histológicamente en el tejido sinovial reumatoide.
Andersson y Col. 2017 (54)	- Suero	- qPCR - ELISA - Inmunoprecipitación con cromatina	El tabaquismo está asociado con niveles más altos de Survivina en el suero de los pacientes con AR y expresaban con mayor frecuencia la combinación de 3 isoformas (WT, 2B y ΔEx3).
Baraka y Col. 2019 (69)	- Suero - Líquido sinovial	- ELISA	El nivel medio de Survivina sérica fue elevado significativamente en los pacientes con AR en comparación con controles. Además, el nivel de Survivina en líquido sinovial fue mas elevado que en suero.
Baran y Col. 2010 (75)	- Plasma -Líquido sinovial	- ELISA - Inmunohistoquímica	Las muestras de líquido sinovial de pacientes con AR tuvieron niveles significativamente más altos de Survivina en comparación con controles. Adicionalmente los paciente con AR tenían los niveles altos de Survivina se acumularon en el grupo erosivo.
Bokarewa y Col. 2005 (42)	- Suero - Líquido sinovial	- ELISA - Citometría de flujo	Los niveles de Survivina medidos mediante ELISA en el plasma y líquido sinovial fueron significativamente más altos en AR en comparación con los controles.

Autor y año de publicación	Muestra	Técnica utilizada	Resultados
Bokarewa y Col. 2014 (18)	- Plasma	- ELISA	La proteína Survivina aumentó significativamente en los individuos presintomáticos en comparación con los controles, y aumento significativamente en los pacientes con AR en comparación con los individuos presintomáticos.
Chen y Col. 2017 (80)	- Plasma	- qPCR - Western blot	Los niveles de ARNm de Survivina se regularon significativamente a la baja después de la inhibición de la vía PI3K/Akt, en los sinoviocitos similares a fibroblastos en pacientes con AR.
Chun-Lai y Col. 2015 (67)	- Suero	- ELISA	La positividad de la proteína Survivina se asoció con un mayor riesgo de AR cuando estaba presente en combinación con ACPAs.
Dharmapatni y Col. 2009 (63)	- Tejido sinovial	- qPCR - Inmunohistoquímica - Anticuerpo monoclonal	Survivina se expresó altamente en el citoplasma de las células del tejido sinovial a partir de la AR activa.
Ebrahimiyan y Col. 2019 (79)	- Plasma	- qPCR	La sobreexpresión de la Survivina-2B, Survivina- Δ Ex3 y la regulación a la baja de la Survivina-WT se encontraron en las PBMC de los pacientes con AR. Adicionalmente miARN se expresaron de forma aberrante en los PBMC de los sujetos de AR. Lo que sugiere que los miARN podrían estar involucrados en la patogénesis de la AR.
Erlandsson y Col. 2012 (66)	- Suero	- ELISA	Los niveles de S100A4, miembro de la familia de proteínas de unión a calcio S100, mostraron una fuerte correlación con los niveles de Survivina. Los niveles de Survivina fueron hasta 20 veces más altos con niveles de S100A4 (> 2000ng/ml).

Autor y año de publicación	Muestra	Técnica utilizada	Resultados
Erlandsson y Col. 2012 (66)	- Suero	- ELISA	Los niveles de S100A4, un miembro de la familia de proteínas de unión a calcio S100, mostraron una fuerte correlación con los niveles de Survivina. Los niveles de Survivina fueron hasta 20 veces más altos con niveles de S100A4 (> 2000ng/ml).
Erlandsson y Col. 2017 (74)	- Suero	- ELISA	El riesgo de proceder a la AR está estrechamente relacionado con el enriquecimiento de la oncoproteína Survivina en el suero de estos pacientes.
Erlandsson y Col. 2018 (51)	- Suero	- ELISA	Encontraron que Survivina se asoció con inicio de los síntomas de las articulaciones <1 año; 4-10 articulaciones con síntomas; Síntomas en varias regiones de articulaciones pequeñas; Síntomas y signos simétricos; Síntomas más graves a primera hora de la mañana; Aumento del número de articulaciones con síntomas con el tiempo; La sensibilidad local involucró articulaciones en el examen físico). La agrupación de hallazgos clínicos, niveles séricos de Survivina, género femenino o autoanticuerpos mejora la sensibilidad a la transición prospectiva de la artralgia a la AR.
Galeotti y Col. 2008 (58)	- Suero	- ELISA	Niveles más elevados de Survivina en pacientes con AIJ en comparación con controles y más elevados en pacientes con inicio sistémico de artritis, en comparación con pacientes oligoarticulares.

Autor y año de publicación	Muestra	Técnica utilizada	Resultados
Isgren y Col. 2012 (64)	- Suero	- ELISA	Los niveles positivos y altos de Survivina se asociaron con la presencia de ACPAs. Los altos niveles de Survivina se relacionan con una mayor actividad de la enfermedad (DAS28 >4,2) y una mala respuesta al infliximab.
Jenko y Col. 2015 (76)	- Plasma	- ELISA	No encontraron ninguna asociación entre los niveles plasmáticos de Survivina y la actividad de la enfermedad o tres polimorfismos del promotor BIRC5.
Levitsky y Col. 2015 (71)	- Suero	- ELISA	Los pacientes con Survivina positiva tenían significativamente mayor frecuencia de FR positivo y tendían a tener una mayor discapacidad funcional por HAQ en comparación con los pacientes con Survivina negativa.
Lipinska y Col. 2021 (57)	- Suero - Líquido sinovial	- ELISA	La concentración de niveles de Survivina fue significativamente mayor en los pacientes con AIJ en comparación con controles. La concentración de Survivina fue más alta en el líquido sinovial que en el suero.
Long y Col. 2014 (83)	- Suero	- ELISA - Inmunohistoquímica	El nivel de Survivina fue mayor en el grupo refractario que en los controles sanos. El nivel de Survivina en pacientes con AR refractaria se correlacionó positivamente con la puntuación DAS28 y el análisis inmunohistoquímico reveló que la expresión de Survivina fue significativamente mayor en los tejidos sinoviales de pacientes con AR refractaria.

Autor y año de publicación	Muestra	Técnica utilizada	Resultados
Ma y Col. 2021 (77)	- Tejido sinovial	- Inmunohistoquímica - Western blot	Este estudio confirmó que Survivina promueve la proliferación de células de sinoviocitos similares a los fibroblastos de la AR, la expresión de proteínas relacionadas con la angiogénesis y suprime la apoptosis al activar la vía NOTCH.
Mera y Col. 2007 (82)	- Plasma	- ELISA	Demostraron que Survivina tiene propiedades inmunomoduladoras, la expresión intracelular de Survivina en células CD3 y CD11c en pacientes con AR se asoció con niveles elevados de Survivina en la circulación sanguínea.
Mokuda y Col. 2015 (55)	- Suero - Tejido sinovial	- ELISA - Inmunohistoquímica - qPCR	Demostraron la existencia de tres variantes de Survivina (-WT, -2B y -ΔEx3) en los tejidos sinoviales de todos los pacientes.
Park y Col. 2008 (68)	- Suero	- qPCR	Las PBMC de los pacientes con AR mostraron una mayor expresión de ARNm de Survivina y mostró una correlación positiva significativa con DAS28.
Radwan y Col. 2021 (78)	- Suero	- ELISA	La proteína Survivina se encontró aumentada significativamente en los pacientes con AR en comparación con los controles. Adicionalmente la actividad de la enfermedad, el deterioro funcional y el daño radiológico de las articulaciones se asociaron con los niveles aumentados de Survivina.
Shi y Col. 2018 (70)	- Suero	- ELISA	El nivel de Survivina sérica disminuyó en los que respondieron a tratamiento con etanercept, y la baja expresión de Survivina aumentó la posibilidad de respuesta a casi 20 veces.

Autor y año de publicación	Muestra	Técnica utilizada	Resultados
Smith y Col. 2010 (62)	- Tejido sinovial	- qPCR - Inmunohistoquímica	Hubo un aumento de la expresión de inhibidores de la apoptosis (Survivina) en el tejido sinovial OA mediante inmunohistoquímica. Adicionalmente hubo reducción significativa en el nivel de ARNm de Survivina y XIAP en el tejido sinovial con tratamiento con FAME mediante qPCR.
Svensson y Col. 2010 (53)	- Suero	- ELISA	La puntuación total de vdH-S fue significativamente más alta en el grupo de Survivina positiva que en el grupo de Survivina negativa. El desarrollo de nuevas erosiones ocurrió con mucha más frecuencia en el grupo de Survivina positiva.
Svensson y Col. 2014 (73)	- Suero	- ELISA	La positividad de Survivina en el inicio predijo fuertemente el desarrollo y la progresión del daño articular y la capacidad de Survivina para predecir la remisión a los 60 meses mostró que solo la negatividad de Survivina tanto al inicio como a los 24 meses predijo la remisión después de 60 meses.
Turkkila y Col. 2015 (56)	- Suero - Médula ósea	- ELISA - qPCR	Se analizaron las variantes de empalme de Survivina. Se encontró más alta en la médula ósea en comparación con los PBMC y mostró aproximadamente 20 veces el exceso para la Survivina-WT, 15 veces para la Survivina-2B y siete veces para la Survivina-ΔEx3.

Autor y año de publicación	Muestra	Técnica utilizada	Resultados
Wasén y Col. 2016 (72)	- Suero	- ELISA - Citometría de flujo	El riesgo de ser positivo para la Survivina fue mayor para los pacientes con AR comparado con controles. Fumar se asoció con un riesgo significativamente mayor de ser positivo en Survivina.
Yang y Col. 2015 (81)	- Suero - Tejido sinovial	- Western blot -ELISA	Demostraron que el inhibidor de miR-221 disminuyó significativamente la expresión de Survivina y XIAP en comparación con la de los grupos de tratamiento de control y control negativo.

Abreviaciones: ARNm, ARN mensajero; DAS28, Disease Activity Score 28; ELISA, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; FAME, Farmacos antirreumaticos modificadores de la enfermedad; FR, Factor reumatoide; HAQ, Health Assesment Questionnaire; OA, Osteoartritis; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; qPCR, Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real; vdH-S: Método van der Heijde-Sharp; XIAP, Proteínas inhibidoras de la apoptosis vinculados a X.

Anexo 3.

Tabla Complementaria 3. Calidad de la evidencia de los estudios incluidos en el meta-análisis.

B. Estudios casos y controles:

Autores	Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Puntuación de evaluación de calidad	Nivel de calidad
Chun-Lai y Col.	Recognizing Rheumatoid Arthritis: Oncoprotein Survivin Opens New Possibilities. A Population-based Case–Control Study	S	S	S	S	S	S	N	S	NA	S	8/10 (80%)	Alto
Lipinska y Col.	Concentration of Survivin in children with oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA): diagnostic and prognostic value—a single-center study	S	S	S	S	S	S	NC	S	NA	S	8/10 (80%)	Alto
Radwan y Col.	Clinical significance of serum Survivin in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity, functional status and radiological damage	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	9/10 (90%)	Alto
Galeotti y Col.	Circulating Survivin indicates severe course of juvenile idiopathic arthritis	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	9/10 (90%)	Alto
Baraka y Col.	Serum and synovial Survivin in rheumatoid arthritis: Relation to disease activity and severity	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	9/10 (90%)	Alto

Abreviaciones: S, Si; N, No; NC, No claro; NA, No aplica

C. Estudios transversales:

Autor	Articulo	1	2	3	4	5	6	7	8	Puntuación de evaluación de calidad	Nivel de calidad
Svensson y Col.	Smoking in combination with antibodies to cyclic citrullinated peptides is associated with persistently high levels of Survivin in early rheumatoid arthritis: A prospective cohort study	S	S	S	S	S	N	S	S	7/8 (87,5%)	Alto
Bokarewa y Col.	Balance between Survivin, a key member of the apoptosis inhibitor family, and its specific antibodies determines erosivity in rheumatoid arthritis.	S	S	S	S	S	N	S	S	7/8 (87,5%)	Alto

Abreviaciones: S, Si; N, No; NC, No claro; NA, No aplica