

Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados como marcadores de diagnóstico y actividad en artritis reumatoidea temprana

Debora Ingrid Sohn¹, Ana María Berón¹, María Selva Pino², María Cristina Lunic^{1,3}, Luis Seijo⁴, Gustavo Nasswetter^{4,5}

Reumatóloga¹. Bioquímica². Psicoterapeuta³. Reumatólogo⁴. Jefe de división⁵. División Reumatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Objetivos: Determinar el valor diagnóstico de los Ac aCCP de segunda y tercera generación para AR de reciente comienzo y compararlos con el valor diagnóstico del FR. Evaluar la actividad de la enfermedad mediante el score DAS28 al establecer el diagnóstico de AR.

Resultados: Se analizaron los datos de 149 pacientes (75,3% mujeres y 24,7% varones). La edad media de los pacientes fue 58 ± 14 . Al final del estudio, 61 (40,9%) cumplieron criterios para AR. Los valores de cribaje de estos anticuerpos demuestran una sensibilidad superior para las dos generaciones de Ac aCCP con respecto al FR, con una especificidad similar para todos los anticuerpos. La actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico medida por DAS28 fue similar en todos los grupos.

Conclusiones: Los resultados indican que no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de cribaje entre los Ac anti CCP de las dos generaciones para el diagnóstico de AR. Los valores de cribaje de estos anticuerpos demuestran una sensibilidad superior para las dos generaciones de Ac aCCP con respecto al FR, con una especificidad similar para todos los anticuerpos. No hubo diferencias en la actividad de la enfermedad al inicio.

Palabras clave: artritis reumatoidea temprana, artritis reumatoidea, Ac anti CCP, factor reumatoideo, DAS28.

Summary

Objetivos: To determine the diagnostic value of Ac ACCP second and third generation in the early AR compared to the diagnostic value of FR. To assess disease activity by DAS28 score to establish the diagnosis of RA.

Results: We analyzed data from 149 patients (75.3% women and 24.7% males). The average age of patients was 58 ± 14 . At the end of the study, 61 (40.9%) met criteria for RA. The values of screening for these antibodies demonstrated a higher sensitivity for the two generations of Ac aCCP with respect to the FR, with a similar specificity for all antibodies. Disease activity at diagnosis by DAS28 score was similar in all groups.

Conclusions: The results indicate that there were no statistically significant differences among two generations of Ac aCCP for the diagnosis of RA, with a large difference with respect to the RF. The values of screening for these antibodies demonstrated a higher sensitivity for the two generations of Ac aCCP with respect to the FR, with a similar specificity for all antibodies. The activity at the onset of the disease was similar for all the groups.

Key words: early rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis, Ac aCCP, rheumatoid factor, DAS28.

Correspondencia

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. División Reumatología. Av. Córdoba 2351, 8° piso, CP 1120. Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel y Fax: 5411-5950-8998/5411-4823-5685.

debysohn@yahoo.com.ar

Introducción

El término artritis reumatoidea (AR) fue acuñado por Sir Alfred Baring Garrod en 1852, aceptado por el Empire Rheumatism Council en 1922 y por el American Rheumatism Association en 1941 (actualmente American College of Rheumatology, ACR)¹. Es una enfermedad inflamatoria, de etiología desconocida, caracterizada por poliartritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones, compromiso sistémico y evolución crónica, progresiva y discapacitante con un impacto socioeconómico importante.

El diagnóstico de enfermedad es principalmente clínico. Hasta ahora no existen hallazgos al examen ni pruebas de laboratorio patognomónicas. El ACR desarrolla en 1987 un grupo de criterios para la clasificación pero muchos pacientes no los cumplen en especial al comienzo de la enfermedad, retrasando el diagnóstico. Este es un problema relevante ya que el pronóstico de la enfermedad depende en gran medida de un tratamiento precoz² y una demora de tan solo 3 meses en iniciar el tratamiento adecuado reduce la oportunidad de remisión de la enfermedad³.

El único marcador serológico incluido en los criterios de clasificación del ACR es el Factor Reumatoideo IgM (FR), cuyas desventajas son su baja especificidad y su aparición tardía (no colabora en el diagnóstico precoz de AR)⁴. Por estos motivos, la búsqueda de marcadores tempranos de la enfermedad se ha profundizado en los últimos tiempos, teniendo en cuenta su importancia para iniciar un tratamiento adecuado y precoz que intente detener el daño articular.

Los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Ac aCCP) son un grupo de autoanticuerpos específicos para AR dirigidos contra residuos citrulinados de la filagrina que prometen cumplir los requisitos para ser un marcador precoz de enfermedad^{5,6}.

No fue hasta 1998, cuando Schellekens y colaboradores comprobaron que los autoanticuerpos no se dirigían contra toda la molécula de filagrina sino contra ciertos fragmentos citrulinados de esta molécula, y comprobaron que la citrulinización era necesaria para que las moléculas de filagrina fuesen reconocidas por los autoanticuerpos específicos de la AR⁷.

Schellekens y col desarrollan un primer estudio con la técnica de enzimoimmunoanálisis (ELISA) utilizando péptidos citrulinados de filagrina, con el que obtuvieron una sensibilidad del 76% y una especificidad del 96% para AR. El mismo grupo de trabajo consiguió, mediante el ciclado de algunos de los péptidos, el desarrollo de un

ELISA de segunda generación que mejoró la sensibilidad y especificidad de los primeros ensayos¹². Por tratarse de una técnica semicuantitativa, permite su estandarización y la posibilidad de ser utilizada por la mayoría de los laboratorios de inmunología para su aplicación en la práctica clínica¹³. No sustituyen al factor reumatoideo (FR) pero aportan datos complementarios importantes para el diagnóstico temprano y pronóstico de la enfermedad y, por lo tanto, influyen en las conductas actuales de tratamiento^{5,6}.

Diversos trabajos han podido demostrar la sensibilidad y especificidad de los Ac aCCP2 en la artritis reumatoidea. En resumen, todos ellos muestran una sensibilidad de aproximadamente entre 65 y 75% para la artritis reumatoidea, con una alta especificidad que ronda el 95-99%, con un valor predictivo positivo de 83% y un valor predictivo negativo del 79%^{15,16}. La determinación conjunta del FR y los Ac aCCP, al inicio de los síntomas, mostró un valor predictivo positivo del 100%^{17,18}. Riedemann y Kavanaugh, en una revisión publicada en 2005, hallaron un odds ratios de 37,8 para desarrollar AR en pacientes con poliartritis de reciente comienzo, sin diagnóstico previo con CCP2 positivo y de 15,9 en individuos sanos con CCP positivo¹¹.

Actualmente se postula que 70-80% de las AR son Ac aCCP positivo y estas determinan un "subgrupo o variante" más severa de la enfermedad con mayor actividad desde el comienzo (DAS28), mayor destrucción articular (progresión radiográfica por score van der Heijde modificado), peor respuesta a los DMARDs y mayor deterioro de la función articular a largo plazo (HAQ)¹²⁻¹⁵. En una cohorte de 125 pacientes con diagnóstico de AR seguidos longitudinalmente por 10 años, se observó que los Ac aCCP son predictores independientes de progresión radiográfica por score van der Heijde modificado (OR = 4,0)¹⁶.

Por otro lado, estos anticuerpos suelen permanecer estables durante el curso de la enfermedad, lo que apoya la teoría de las variantes dentro de la AR⁴.

En el año 2005 comenzaron a estar disponibles en el mercado equipos de ELISA con antígeno de tercera generación (CCP3) que permiten detectar anticuerpos anti CCP3 IgG. Algunos pacientes con AR tienen en el suero anticuerpos que no reaccionan con el antígeno de segunda generación (Ac aCCP2 negativo), pero sí lo hacen al enfrentarlos a otras proteínas citrulinadas, lo que sugiere la existencia de otros epítopes antigénicos que no están presentes en la secuencia del antígeno CCP2²⁹. Posteriormente

te, se agrega el CCP3.1; el antígeno utilizado en el equipo de ELISA es el mismo que el del CCP3 (tercera generación) pero contiene un conjugado que permite detectar anticuerpos anti CCP3 clase IgA además de los habituales anticuerpos anti CCP3 IgG¹⁸.

Como revisión de estos últimos 10 años de trabajo con Ac aCCP (desde que Schellekens y colaboradores desarrollan el primer estudio), podemos sintetizar que estos autoanticuerpos son:

1. Marcadores serológicos específicos para AR temprana.
2. Predictores tempranos de variantes o subgrupos de AR más severa.
3. Indicadores tempranos de progresión del daño y función articular.
4. Existe una predisposición genética (HLADRB1 y PTPN22) para el desarrollo de este subgrupo de AR severa.
5. Se constata una asociación positiva con tabaco en pacientes genéticamente predisuestos (HLADRB1)¹⁹.

Objetivos

- Determinar el valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad y valor de verosimilitud) de los Ac aCCP de segunda y tercera generación para AR en pacientes con poliartritis/poliartralgias de reciente comienzo y compararlos con el valor diagnóstico del FR.
- Evaluar actividad de la enfermedad mediante el score DAS28²⁰⁻²¹ al establecer el diagnóstico de AR en cada uno de los siguientes grupos y calcular el porcentaje de pacientes en cada grupo:
 1. CCP3 positivo y FR negativo;
 2. CCP3 positivo y FR positivo;
 3. CCP3 negativo y FR positivo;
 4. CCP3 negativo y FR negativo.

Material y métodos

Criterios de inclusión:

1) Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años, con poliartritis de 6 semanas a 6 meses de evolución sin diagnóstico previo que consultaron al servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas, entre marzo 2004 y marzo de 2005.

2) Pacientes con poliartralgias sin componente infla-

matorio que consultaron al servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas, entre marzo 2004 y marzo de 2005.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no concurren a las citas de seguimiento y control.

Todos los pacientes incluidos en el trabajo firmaron el consentimiento informado correspondiente.

Definiciones:

Se establece el diagnóstico de AR a todo paciente con poliartritis, bilateral y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones que cumplan con los criterios de clasificación del ACR 1987 (Tabla 1).

El resto de los pacientes que no cumplieron con estos criterios fueron clasificados en otras enfermedades reumáticas de acuerdo a los criterios que reunieron al final del estudio.

DAS28: disease activity score.

Variables independientes:

Se analizaron las siguientes variables:

FR por la técnica de aglutinación de látex en placa.

Ac aCCP por ELISA de 2° y 3° generación (CCP3 y CCP3.1).

Valoración clínica. Cada paciente fue evaluado con un promedio de 4,5 veces a lo largo del estudio.

Evaluación de la actividad de la enfermedad por DAS28.

Las extracciones de sangre se realizaron en fecha próxima a la primera consulta en tubos con aceleradores de la coagulación, el suero fue separado dentro de las 2 hs, frizándose las muestras a -20° C hasta su procesamiento.

El FR (IgM) se determinó por aglutinación de partículas de látex Artritest (Wiener®) semicuantificándose por diluciones al medio; se consideraron positivos valores superiores o iguales a la dilución 1/40.

En este trabajo se utilizó la técnica de aglutinación para determinar el FR, debido a esto podría haber alguna discrepancia con otros trabajos que utilizan como método la nefelometría o el ELISA.

Para la detección semicuantitativa de los Ac anti CCP en el suero de los pacientes se realizó un ensayo inmunoquímico por adsorción. Se utilizaron equipos ELISA QUANTA lite: CCP, CCP3 y CCP3.1 marca INOVA. Se consideran positivos valores iguales o mayores de 20 UA.

INOVA llama al equipo de segunda generación de antígeno ELISA CCP en lugar de ELISA CCP2.

El antígeno del equipo ELISA CCP3 es el mismo antígeno de tercera generación que el del equipo CCP3.1. Difieren en el conjugado, con el primero se detectan sólo anticuerpos anti CCP3 isotipo IgG mientras que con el conjugado del segundo equipo se detectan anticuerpos anti CCP3 tanto en el isotipo IgG como en el IgA.

Se realizó una evaluación por reumatólogos expertos al momento de la consulta y cada 15 semanas por un período de 1,5 años. En cada consulta se evaluaron los datos expresados en la planilla de registro de datos. Los diagnósticos se realizaron en el momento de la consulta final.

Se registraron los siguientes datos para el cálculo de la escala DAS28 (primera consulta):

Número de articulaciones dolorosas (N.A.D.). Rango: 0-28

Número de articulaciones tumefactas (N.A.T.). Rango 0-28

Eritrosedimentación o Proteína C Reactiva.

Evaluación global de la enfermedad por el paciente, por EAV.

Para el conteo articular no se consideran las articulaciones de pies, tobillos y caderas.

Cálculo del DAS28:

Puede utilizarse con o sin evaluación global y, en acuerdo a ello, contar con tres o cuatro ítems a volcar en dos fórmulas diferentes:

$DAS - 28 - 4$ (4 variables) = $0,56 (\sqrt{N.A.D.-28}) + 0,28 (\sqrt{N.A.T.-28}) + 0,70$ (In VSG) + $0,014$ (E.G.P.)

$DAS - 28 - 3$ (3 variables) = $0,56 (\sqrt{N.A.D. 28}) + 0,28 (\sqrt{NAT 28}) + 0,70$ (In VSG) $\times 1,08 + 0,16$

El rango del DAS28 va de 0 a 9,4.

Interpretación del DAS28:

DAS28 $\leq 3,2$ = baja actividad.

DAS28 $>3,2 - \leq 5,1$ = moderada actividad.

DAS28 $>5,1$ = alta actividad.

Diseño

Se realizó un estudio comparativo intrasujeto, prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal. Con muestras cegadas e independientes.

Procesamiento de datos:

Se utilizó una planilla de registro de datos, que fue llenada a mano por reumatólogos entrenados para este estudio,

del servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas "José de San Martín" en cada consulta. Los datos recolectados en dicha planilla se almacenaron en computadora (PC) a través del programa Microsoft Office Excel 2007®, Windows XP Professional®.

Almacenamiento y procesamiento estadístico:

Los datos fueron volcados en una base de datos (Microsoft Excel 2003) y luego fueron analizados empleando el paquete estadístico (Medcalc 9.1 y VCCstat 2.0). Para todas las variables se estableció su distribución de frecuencias y/o porcentajes en relación con el total de casos. Para aquellas medidas en escala ordinal o superior, se computaron las siguientes estadísticas: número de casos, valor mínimo hallado, valor máximo hallado, media aritmética, desvío típico y error típico. Cuando fue necesario se realizaron las estimaciones de valores de cribaje (sensibilidad, especificidad, poderes predictivos y razones de verosimilitud), sus respectivos intervalos de confianza del 95% y se graficaron las curvas ROC junto con la estimación del área bajo la curva (ABC).

Resultados

Descripción de la muestra:

Se analizaron los datos de 149 pacientes (75,3% mujeres y 24,7% varones).

El promedio de edad fue 58 ± 14 (mínimo = 22, mediana = 58, máximo = 88).

Al final del estudio, 61 (40,9%) cumplieron criterios de clasificación suficientes para AR; 17 (11,4%) para LES; 3 (2%) para Artritis Psoriásica; 7 (4,7%) para Poliartritis Indeterminada; 50 (33,6%) para Fibromialgia y 11 (7,4%) para otras patologías.

El análisis de los diferentes métodos de diagnóstico para la detección de artritis reumatoidea se observa en las Tablas 1 y 2.

En estas tablas se describen los anticuerpos que presentaron los pacientes que cumplieron criterios suficientes para AR al final del estudio. Se tomaron los resultados para el cálculo de sensibilidad y especificidad que se describen en las tablas.

Los valores de cribaje de estos anticuerpos demuestran una sensibilidad superior para las dos generaciones de Ac aCCP con respecto al FR, con una especificidad similar para todos los anticuerpos. Los valores predictivos positivos también fueron similares para todos los anticuerpos. Es de destacar que la razón de verosimilitud (RVP) fue

superior para los Ac aCCP principalmente para el Ac aCCP3, con una amplia diferencia con respecto al FR. Esto indica que si el resultado del test es mayor, estos pacientes presentan más chances de tener la enfermedad. Además la RVP es independiente del número de determinaciones realizadas a diferencia de los valores predictivos, lo cual es útil en el caso de muestras pequeñas, sin perder exactitud en los resultados. El PPP se asocia a la sensibilidad y el PPN a la especificidad y dependen del número de determinaciones realizadas, por tal motivo es posible encontrar resultados discordantes en este trabajo.

En este gráfico se comparan las áreas bajo la curva (ABC) ROC evidenciando que los anticuerpos aCCP tienen valores más cercanos al 1 que es el valor ideal. En este caso el Ac aCCP 3.1 es el que presenta un valor superior. Con esta determinación estadística, podemos diferenciar a la población sana de la enferma utilizando este método de diagnóstico.

Si observamos el trazado de la curva ROC, vemos que la curva de este anticuerpo tiene un valor levemente superior que el resto de los Ac aCCP, y mucho mayor que el FR.

Si analizamos las diferencias entre las ABC, hallamos valores estadísticamente significativos al comparar los Ac aCCP y el FR, con un valor más significativo al comparar el FR y el CCP3.1, ya que éste es el que presentaba el valor más alto. Los intervalos de confianza del 95% se hallan comprendidos en valores de más de una decena, debido a que las determinaciones realizadas fueron escasas.

La comparación entre los métodos fue representada en el Gráfico 1.

Las curvas ROC demuestran dos grupos de pruebas: las de los Ac aCCP y las del FR. Para los Ac aCCP, las curvas son muy similares entre sí y más cercanos al punto 0,1 que sería la clasificación perfecta, sin falsos positivos. Se observa una ligera superioridad para el Ac aCCP 3.1. La curva del FR está más cercana al punto 0,5, en el espacio ROC; ese punto indica que la mitad sería VP y la otra mitad FP. Ya que el valor del eje de las X expresa los FP y el eje de las Y los VP, esto puede comprenderse bien.

La Tabla 5 describe los porcentajes de pacientes encontrados en cada grupo de anticuerpos. En el grupo 2 se presentaron el mayor número de pacientes. La actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico medida por DAS28 fue similar en todos los grupos ($p > 0,05$). A pesar de que en la literatura el Ac aCCP es un marcador de mayor actividad, nosotros no hallamos diferencias al menos al inicio de la artritis. Es de destacar que todos los grupos

tenían características demográficas similares, todos los pacientes fueron evaluados al inicio de la enfermedad y ninguno de ellos estaba en tratamiento al momento de la determinación del DAS28.

El 37,7% (grupo 1) de los pacientes con AR tuvieron Ac aCCP positivo y FR negativo; en ese grupo, llamativamente el porcentaje de mujeres (95%; 22:1) fue mayor a lo descrito en la bibliografía (70%; 3:1).

El DAS28 al inicio de la enfermedad- promedio fue 5,85 (3,75 a 8,25).

De los 61 pacientes con diagnóstico final de AR, 32 presentaron FR negativo y dentro de este subgrupo 23 fueron positivos para CCP3 y 24 para CCP3.1.

Discusión

La determinación del RVP fue muy útil en nuestro trabajo ya que nos permitió independizar del número de casos estudiados a diferencia de los valores predictivos positivos y negativos (PPP y PPN).

La curva ROC es otra medida estadística que sirve para comparar test de diagnóstico; la curva que obtuvimos sugiere que el Ac aCCP tiene mayor sensibilidad y especificidad que el FR ya que sus valores son más cercanos al vértice superior izquierdo. Ese vértice expresa un valor de sensibilidad y especificidad de 100%. En un estudio prospectivo con AR establecida, Münevver y col compararon la sensibilidad y especificidad de ambos anticuerpos encontrando resultados similares¹³.

El ABC también fue calculado y comparado para ambos anticuerpos, obteniendo diferencias estadísticamente significativas a favor del Ac aCCP. Si evaluamos el ABC, existe una leve diferencia a favor del Ac anti CCP3.1 con respecto al Ac anti CCP3. El intervalo de confianza (IC95%) obtenido no se halló entre la misma decena debido a que el número de casos evaluados fue escaso.

La actividad de la enfermedad al inicio de la enfermedad fue similar en todos los grupos. El Ac aCCP no fue un marcador de mayor actividad al inicio de la enfermedad en nuestro estudio. En un estudio de Niewold y col, realizado en AR establecida y bajo tratamiento de DMARDS, tampoco se halló correlación entre el Ac aCCP y parámetros de actividad de la enfermedad como VSG, PCR, HLA, DAS y EAV¹³. Sin embargo, Münevver y col encontraron una correlación mayor entre el Ac aCCP y la actividad de la enfermedad en comparación con el FR¹⁴.

Conclusiones

Los resultados indican que existen diferencias significativas en el valor diagnóstico de los Ac aCCP y del Factor Reumatoideo. La sensibilidad fue mayor y la especificidad similar al FR. Un resultado similar fue obtenido por Kitahara y col para AR temprana y establecida³⁰.

Habría una diferencia a favor del ELISA CCP3 si consideramos la RVP. Esto indica que el paciente que tiene este Anticuerpo positivo tiene más chances de tener Artritis Reumatoidea que el que tiene FR positivo.

Los AC aCCP al inicio de la enfermedad fueron más frecuentes que el FR en forma aislada (44% vs. 6,5%), y la asociación de ambos (41%). Por lo que probablemente su aparición es más precoz que el del FR. Nosotros no evaluamos en forma longitudinal a nuestra población para confirmar esta hipótesis.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones: el número de pacientes fue escaso, el estudio se extendió por un año y medio, y no realizamos una nueva determinación de estos anticuerpos.

Mayor número de pacientes, mayor tiempo de estudio y un número superior de determinaciones de los anticuerpos podrían aportar más datos acerca del valor pronóstico de Ac anti CCP.

Aún no existe consenso sobre qué método debería realizarse para el diagnóstico de la AR; muchos optan por realizar las dos técnicas para mejorar la especificidad. El FR está incluido en los criterios diagnósticos de AR de 1987; de acuerdo a nuestros resultados, los Ac anti CCP son específicos para AR y podrían ser considerados como otro criterio diagnóstico de Artritis Reumatoidea en el futuro. Más estudios clínicos deberían realizarse para confirmar estos datos.

Dg. final de AR			
FR	Pos	Neg	Total
Pos	29	3	32
Neg	32	85	117
Total	61	88	149
Dg. final de AR			
Ac aCCP2	Pos	Neg	Total
Pos	48	3	51
Neg	13	85	98
Total	61	88	149
Dg. final de AR			
Ac aCCP3	Pos	Neg	Total
Pos	51	3	54
Neg	10	85	95
Total	61	88	149
Dg. final de AR			
Ac aCCP3.1	Pos	Neg	Total
Pos	52	5	57
Neg	9	83	92
Total	61	88	149

Tabla 1. El análisis de los diferentes métodos de diagnóstico para la detección de artritis reumatoidea.

Valores de Cribaje	FR (IC95%)	Ac aCCP2 (IC95%)	Ac aCCP3 (IC95%)	Ac aCCP3.1 (IC95%)
Sensibilidad	48% (35 – 61)	79% (66 – 88)	84% (72 – 91)	85% (73 – 93)
Especificidad	97% (88 – 99)	97% (88 – 99)	97% (88 – 99)	94% (87 – 98)
VPP	91% (75 – 98)	94% (80 – 99)	94% (81 – 99)	91% (78 – 97)
VPN	73% (64 – 80)	87% (78 – 93)	90% (81 – 95)	90% (74 – 96)
RVP	13,9 (4,4 – 43,7)	23,1 (7,5 – 70,7)	24,5 (8,1 – 74,9)	15 (6,3 – 35,3)
RVN	0,54 (0,42 – 0,69)	0,22 (0,13 – 0,35)	0,17 (0,09 – 0,30)	0,15 (0,08 – 0,28)

Tabla 2. Valores de cribaje para los distintos anticuerpos.

Método	ABC*	EE**	IC95%
FR	0,698	0,052	0,598 a 0,786
Ac aCCP2	0,854	0,037	0,769 a 0,917
Ac aCCP3	0,879	0,034	0,798 a 0,936
Ac aCCP3.1	0,887	0,033	0,807 a 0,942

Tabla 3. Comparación entre los distintos métodos diagnósticos.

*ABC: área bajo la curva; ** EE: error estándar

FR ~ Ac. aCCP2

Diferencias entre ABC	0,156
Error estándar	0,057
95% intervalo de confianza	0,045 – 0,267
Nivel de significación	p = 0,006

FR ~ Ac aCCP3

Diferencias entre ABC	0,180
Error estándar	0,057
95% intervalo de confianza	0,069 – 0,292
Nivel de significación	p = 0,002

FR ~ Ac aCCP3.1

Diferencias entre ABC	0,189
Error estándar	0,057
95% intervalo de confianza	0,077 – 0,300
Nivel de significación	p = 0,001

Tabla 4. Diferencias entre ABC de los distintos métodos diagnósticos.

Grupos	Pacientes n (%)	Mujeres n (%)	Varones n (%)	DAS 28
Ac aCCP3+ / RF-	24/61 (39,0)	23 (95,8)	1 (4,4)	5,84 (3,82 – 7,57)
Ac aCCP3+ / RF+	27/61 (44,2)	16 (59,3)	11(40,7)	5,88 (3,73 – 8,70)
Ac aCCP3- / RF+	2/61 (3,2)	1 (50,0)	1 (50,0)	5,32 (3,75 – 6,23)
Ac aCCP3- / RF-	8/61 (13,1)	6 (75,0)	2 (25,0)	5,88 (4,38 – 7,50)

Tabla 5. Actividad de la enfermedad en los diferentes grupos.

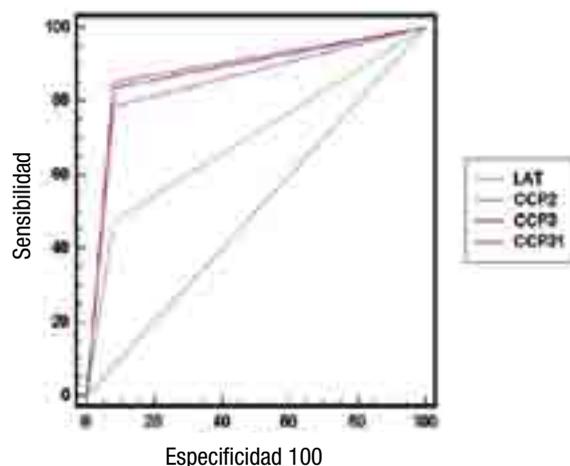


Gráfico 1. Curva de los distintos métodos diagnósticos empleados para la detección de AR.

Bibliografía

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
2. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7):1771-4.
3. Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JWJ et al. Five-years followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1797-1807.
4. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CCP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1744-9.
5. Gómez A. Anticuerpos anti-PCC. *Rev Esp Reumatol.* 2005; 32 (3):85-7.

6. Gómez Centeno A. Anticuerpos antipéptidos citrulinados en artritis reumatoidea. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31 (4):165-8.
7. Schellekens GA, De Jong BA, Van den Hoogen FH et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273-81.
8. Schellekens GA, Visser H, De Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-63.
9. Steiner G, Nell V, Eberl G et al. Autoantibodies in very early rheumatoid arthritis: diagnostic tools or pathogenic players? *Arthritis Res.* 2003; 5:S37.
10. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146:797-808.
11. Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody testing in Rheumatoid arthritis-A systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:s69-s76.
12. Klareskoga L, Widhe M, Hermansson M and Rönnelid J. Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20:300-305.
13. Serdaroflu M, Çakirbay H, Defer O, et al. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008 DOI 10.1007/s00296-008-0570-3.
14. Machold KP, Stamm TA, Nell VP et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007; 46:342-349.
15. Van Venrooij WJ, Zendman AJ. Anti-CCP2 Antibodies: An Overview and Perspective of the Diagnostic Abilities of this Serological Marker for Early Rheumatoid Arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34:36-39.
16. Syversen SW, Gaarder PI, Goll, GL et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:212-217.
17. Mittermayer S, Murray B, Kiyumitsu H et al. A comparison of the frequency of autoantibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary billiary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008; 27:77-83. DOI: 101007/s10067-007-0656-4.
18. Vieira LEA, Pereira IA, D'dorsi E et al. Rheumatoid arthritis diagnosis: a comparative study of second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs. *Arthritis Rheum* 2007; 56: S724.
19. Niewold, M.J. Harrison and S.A. Paget. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 2007; 100:193-201.
20. Prevoo MLL, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-48.
21. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM: Rheumatoid Arthritis Measures. Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score 28 (DAS28), rapid assessment of disease activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis disease activity index (RADAI). *Arthritis Rheum* 2003; 49, (5S): 214-224.