

Utilidad diagnóstica del anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado como prueba diagnóstica en pacientes con artritis reumatoide

Diagnostic utility of antibody to cyclic citrullinated peptide as a diagnostic test for rheumatoid arthritis patients

Martha Lucía González Arboleda¹, Jorge Rueda Gutiérrez², Herman González Buriticá², Mercedes Salcedo Cifuentes¹

Palabras clave:

Artritis reumatoide, diagnóstico, pruebas serológicas, citrulina, anticuerpos anti-PCC.

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica, inflamatoria y crónica. En el diagnóstico confirmatorio la presencia del anticuerpo contra el péptido cíclico citrulinado parece tener mejor especificidad que el factor reumatoide.

Objetivo: Evaluar las características operativas de los anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado y factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide.

Métodos: Estudio retrospectivo convencional de pruebas diagnósticas, en 68 pacientes con artritis reumatoide, y 68 con patologías ortopédicas. El diagnóstico de la artritis se hizo a través de los criterios del Colegio Americano de Reumatología. La determinación del anticuerpo contra el péptido cíclico citrulinado se realizó por electroquimioluminiscencia y factor reumatoide por inmunoturbidimetría. Para el análisis de datos se usó el software R. A través de tabulaciones cruzadas se determinaron las características operacionales del método. Se construyó la gráfica de *Receiver Operating Curve*.

Resultados: La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del anticuerpo contra el péptido cíclico citrulinado fueron 81%, 92%, 90% y 82%, respectivamente. Para el factor reumatoide los resultados fueron similares, excepto en la especificidad (90%). Con cualquiera de las dos pruebas positivas la sensibilidad alcanza 89% y la especificidad 86%, con razón de verosimilitud positiva de 6,35. La positividad simultánea de ambas pruebas disminuye la sensibilidad a 67% y la especificidad aumenta 100% con razón de verosimilitud negativa de 0,33.

Conclusión: Por la sensibilidad y especificidad del anticuerpo contra el péptido cíclico citrulinado es considerado como una prueba útil para el diagnóstico temprano. El uso combinado de las dos pruebas aumenta significativamente la sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva.

Key words:

Rheumatoid arthritis, diagnosis, serological tests, cyclic citrullinated, antipeptide antibody.

SUMMARY

Introduction: Rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune, inflammatory and chronic disease. In the confirmatory diagnosis, the presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody seems to have better specificity than rheumatoid factor.

Objective: To evaluate the operating characteristics of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: Retrospective conventional diagnostic test study in 68 patients with rheumatoid arthritis and 68 with orthopedic conditions. The diagnostic was made using the American College of Rheumatology criteria. Serum levels of antibody to cyclic citrullinated peptide were determined by electrochemiluminescence and rheumatoid factor by inmunoturbidimetry. Data analysis was used software R. Through cross tabulations, operational characteristics of the method where determined. Receiver Operating Curve graph was constructed.

Results: The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of antibody to cyclic citrullinated peptide were 81%, 92%, 90% and 82% respectively. Similar results for rheumatoid factor except in specificity (90%). With either of the two positive tests the sensitivity reached 89%

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

1. Clínica de Artritis y Reumatología, Centro Médico Ibanaco. Cali. Colombia.
2. Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Grupo CALIMET. Universidad del Valle. Colombia.

Correspondencia:
Martha Lucía González: marthalugon@hotmail.com

and specificity 86% and the positive likelihood ratio for these data was 6.3. The simultaneous positivity of both tests decreases the sensitivity to 67% and specificity increases to 100%, and negative likelihood ratio of 0.33.

Conclusion: For the sensitivity and specificity of the antibody against cyclic citrullinated peptide test is considered useful for early diagnosis. The combined use of both tests significantly increases the sensitivity, specificity and positive likelihood ratio.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por la destrucción e inflamación simétrica de varias articulaciones con eventuales manifestaciones extra-articulares, tales como nódulos reumatoideos, vasculitis y serositis¹. Afecta entre 1 y 2% de la población mundial, con una relación mujer-hombre de 2,5:1². De acuerdo con la evolución de la enfermedad puede ser considerada AR temprana o establecida. La evolución de los síntomas en la AR temprana es menor a 12 meses, en el momento del diagnóstico, y en la crónica se supera este periodo³.

El diagnóstico precoz de la AR es importante, no sólo porque una proporción significativa de los pacientes desarrolla daño articular irreversible poco después de la aparición de la enfermedad, sino también por los riesgos asociados con su tratamiento⁴. En términos generales el diagnóstico en Colombia se apoya, principalmente, en los siete criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) planteados desde 1987⁵. Por lo menos cuatro de los siete criterios deben estar presentes durante al menos seis semanas, de los cuales el único criterio basado en pruebas de laboratorio es la presencia del factor reumatoide (FR). Sin embargo, éste no es el único marcador inmunológico usado en la actualidad con criterio diagnóstico.

El FR fue el primer autoanticuerpo identificado en el suero sanguíneo de los pacientes con AR, está presente en otra serie de alteraciones no reumatólicas y puede ser detectado con una sensibilidad de 60-70% y una especificidad de 80-90%⁶. Años más tarde, se identificaron otros tipos de autoanticuerpos dirigidos contra el factor perinuclear (AFP), queratina (AKA) y los que van contra la proteína citrulinada (anti-PCC)⁷. La parte esencial del determinante antigénico reconocida por estos últimos anticuerpos es un inusual aminoácido llamado citrulina. La citrulina puede ser generada por modificación postraduccional de residuos de arginina. Esta modificación es catalizada por

peptidil-arginina-deaminasa (P.A.D.), enzima con 4 isótipos⁸. Los anticuerpos para proteínas citrulinadas pueden ser detectados en el 80% de pacientes con AR con una especificidad mayor de 98%⁹.

A pesar de la evidencia acumulada, en estudios internacionales, de su especificidad, el uso de los anti-PCC para el diagnóstico precoz de la AR no es rutinario en los protocolos de atención en Colombia, tanto para el régimen contributivo (P.O.S.) como el subsidiado (P.O.S.S.), probablemente, debido a la falta de estudios comparativos o a la falta de disponibilidad de esta prueba en los laboratorios de rutina, así como los costos de la misma. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo evaluar las características operativas de los anticuerpos anti-PCC y FR en el diagnóstico de la AR. Los grupos comparados fueron seleccionados a partir de las bases de datos de los pacientes de la Clínica de Artritis y Reumatología (CAR-CMI) y de la Unidad de Cirugía Artroscópica (UCA-CMI) de una institución prestadora de servicios de salud privada de tercer nivel (IPSP).

El estudio fue conducido de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas de la Declaración de Helsinki de 1996¹⁰ y acatando la Resolución 8430¹¹ de 1993, del Ministerio de Salud (hoy Ministerio de la Protección Social), considerándose investigación de riesgo mínimo. Contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad del Valle y del Comité de Ética de la institución fuente de información.

Materiales y Métodos

Tipo de estudio

Se trató de un estudio retrospectivo convencional de pruebas diagnósticas y de concordancia, que consideró una primera evaluación por conformidad, tomando como prueba de referencia o *gold standar* los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR)⁵ y una segunda evaluación de concordancia por consistencia, al comparar los resultados de la determinación de los anticuerpos anti-PCC y FR.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra fue de 136 pacientes, la cual se realizó en el programa EPIDAT v 3.1 de la OPS¹², considerando una sensibilidad para la prueba en estudio de 87%, una especificidad de 98%, según resultados de estudios previos, una razón de 1:1 de pacientes sin AR y pacientes con AR, un nivel de confianza de 95% y un margen de error de 8%.

Criterios de inclusión de los casos

Pacientes atendidos por los reumatólogos de CAR-CMI, con un tiempo de duración de síntomas superior a 6 semanas, mayores de 18 años, que asistieron al laboratorio de la institución fuente de información para la toma de los anticuerpos anti-PCC y FR, en el año 2010, y que cumplieron con al menos cuatro criterios de diagnóstico para AR del *American College of Rheumatology* (ACR)⁵.

Criterios de inclusión de los controles

Pacientes atendidos en la UCA-CMI por lesiones ortopédicas sin AR, mayores de 18 años, que asistieron al laboratorio de la institución fuente de información para toma de los anticuerpos anti-PCC y FR, en el año 2010, en quienes se evaluaron los criterios diagnósticos para AR del *American College of Rheumatology* (ACR)⁵.

Diseño del muestreo

El marco muestral lo conformaron 926 sujetos que fueron atendidos, durante el 2010, en el laboratorio clínico de la institución fuente de información para la toma de los anticuerpos anti-PCC y FR. De este marco muestral se creó una sub-base con los pacientes remitidos desde la CAR-CMI y UCA-CMI, los cuales correspondieron a 368 y 103 pacientes, respectivamente. A partir de la sub-base se procedió a realizar un muestreo aleatorio simple, teniendo en cuenta el cumplimiento de al menos 4 criterios del ACR para seleccionar el tamaño de la muestra requerido para cada grupo.

Lugar de estudio

El estudio se llevó a cabo en una institución prestadora de servicios de salud privada (IPSP), de tercer nivel, de la ciudad de Cali. En ella se atienden usuarios particulares y de medicina prepagada. Cuenta con diferentes servicios, entre ellos y para efectos de interés del estudio, la Clínica de Artritis y Reumato-

logía (CAR-CMI), que funciona desde hace más de 10 años. La clínica cuenta con dos reumatólogos, de amplia experiencia, quienes elaboraron y estandarizaron los protocolos de atención para el Servicio de Reumatología. Dentro de las guías de atención para los pacientes con AR se tiene un sistema de evaluación propio de la artritis, con instrumentos validados para funcionalidad, dolor, inflamación, depresión, entre otros. Esta guía hace parte del Estudio Poblacional para la Evaluación de Pacientes con AR Temprana y es aplicado a los usuarios con diagnóstico presuntivo de AR, el cual es acompañado de una evaluación periódica como parte del seguimiento a los pacientes. Otro de los servicios que sirvió de fuente de unidades de estudio fue la Unidad de Cirugía Artroscópica (UCA-CMI). El Servicio cuenta con tres ortopedistas, quienes valoran aquellos pacientes que llegan a su Servicio con sintomatología en articulaciones.

Determinación de anticuerpos anticitrulínicos y factor reumatoide

Los dos estudios diagnósticos (anti-PCC y FR) se llevaron a cabo en el laboratorio clínico de la IPSP en paralelo. El método usado para la determinación del anticuerpo anti-PCC fue el de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el equipo Modular E ANALYTICS E170. Se usaron los reactivos de la casa comercial Roche con sus respectivos controles de calidad interno bajo y alto (*Elecys Preci Control* anti-PCC). Además del control de calidad interno, el laboratorio contó con un control de calidad externo, al momento del procesamiento de las muestras del Colegio Americano de Patólogos (CAP). Los resultados de los controles internos y externos mostraron, la conformidad del método usado para la determinación de la prueba anti-PCC. La determinación del FR se llevó a cabo con el método de inmunoturbidimetría en el equipo COBAS 6000 con los reactivos de la casa comercial Roche, también se contó con un control interno de la casa comercial Bio-Rad niveles 1 y 2 y con el control externo del CAP.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados bajo el paquete estadístico R¹³. Se usaron porcentajes y medidas de tendencia central para describir las variables que caracterizaron los grupos de estudio. Las diferencias encontradas entre las características operacionales de los métodos de diagnóstico fueron comparadas

mediante la prueba de Chi cuadrado (Test de Chi X²), usando como grado de significancia aquellos con valores $p<0,05$, e intervalos de confianza del 95%. Se construyó la gráfica de *Receiver Operating Curve* (ROC), con un punto de corte para el FR de 12,7 U/L y para el anticuerpo anti-PCC de 11,5 U/L, considerado como el ideal según el criterio de expertos en reumatología, los criterios de Galen y Gambino¹⁴ y lo propuesto por Sackett¹⁵. Además, se evaluó la concordancia entre los anticuerpos anti-PCC y FR, a través del índice de Kappa, tomando como referente de resultado óptimo aquel índice de Kappa Kohen comprendido entre 0,6-0,8.

Resultados

La muestra efectiva fue de 136 pacientes, 68 con AR que cumplieron con los criterios de inclusión y un grupo control de 68 pacientes sin AR, con patologías ortopédicas. El rango de edad de los pacientes fue de 22 y 86 años, la razón mujer-hombre en los dos grupos en estudio fue de 4,9:1.

Un resumen de las características sociodemográficas y clínicas de los sujetos con AR y sin la enfermedad se presenta en el tabla 1.

El tiempo de evolución en el grupo con AR tuvo un promedio de 16,2 meses y un rango entre 2-168 meses. Sin embargo, el 57,3% presentó un periodo de evolución \leq a 12 meses. Al evaluar el comportamiento de las variables FR y anticuerpo anti-PCC en el grupo de pacientes caso, discriminando por tiempo de evolución de la enfermedad (\leq a 12 y $>$ a 12 meses), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (Test de X^2 , $p>0,05$). Por otra parte, sí se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de anticuerpos anti-PCC y FR entre los dos grupos en estudio, pacientes con AR y sin AR (Test de X^2 , $p<0,05$).

El 55,1%, de los pacientes incluidos en el estudio, arrojó resultados positivos para el anticuerpos anti-PCC. De estos, 16% presentó FR negativo y 84% FR positivo. En contraste, el 49,9% fue negativo para anti-PCC y de éste 21,3% fue positivo para FR, encontrándose asociación estadísticamente significativa

Variables	Pacientes con AR	Pacientes sin AR	p
Edad			
Media (±DE)	49,5 (±14,6)	54,5 (±14,1)	<0,05
Sexo			
Hombres n (%)	12 (18,0%)	11 (16,0%)	>0,05
Mujeres n (%)	56 (82,0%)	57 (84,0%)	>0,05
Tiempo de evolución de la enfermedad			
Media (±DE)	39 (57,3%)	56 (82,4%)	<0,05
<12 meses	29 (42,6%)	12 (17,6%)	<0,05
≥12 meses			
Años de estudio			
Media (±DE)	11,8±4,2	12,5±4,4	>0,05
Primaria	9(9,0%)	5 (7,0%)	
Secundaria	32 (47,0%)	21 (31,0%)	>0,05
Superior	30 (44,0%)	42 (62,0%)	
Estrato socioeconómico			
Media (±DE)			
1, 2, y 3	35 (51,4%)	12 (17,6%)	<0,05
4, 5 y 6	33 (48,5%)	56 (82,4%)	

Tabla 1.

Datos demográficos y clínicos de los pacientes con y sin artritis reumatoide (AR).

entre positivos para anti-PCC y positividad para FR (Test de χ^2 , $p<0,05$) (Figura 1).

Las variables de anti-PCC y FR fueron recodificadas según el punto de corte y se evaluó el grado de coincidencia entre los resultados de las dos pruebas diagnósticas, los cuales arrojaron un índice de 86,03%, el cual corregido por azar, a través del índice de Kappa Kohen, fue de 0,72 (Tabla 2).

Usando el punto de corte óptimo se compararon las características operativas de los dos métodos diagnósticos. Al tener, al menos, una de las dos pruebas positivas, la sensibilidad se incrementó en 89,0% y la especificidad llegó a 86,0%. Teniendo en cuenta que una de las dos pruebas estuviera positiva se realizó el cálculo de la Razón de Verosimilitud Positiva (RVP), la cual corresponde a la probabilidad de un resultado positivo en presencia de la enfermedad, dividida por la probabilidad del mismo resultado en ausencia de la enfermedad. El resultado fue de 6,35.

Al calcular la especificidad, considerando la positividad combinada de los dos métodos, ésta se

incrementó al 100% y la Razón de Verosimilitud Negativa (RVN), expresada como la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad, dividida entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la enfermedad, fue de 0,33. Un resumen de las características operacionales simples y combinadas se presenta en el tabla 3.

La figura 2 muestra la curva *Receiver Operating Curve* (ROC) de las dos pruebas de laboratorio evaluadas. El error estándar del área bajo la curva fue de 0,03. Al comparar las áreas bajo la curva de las dos pruebas se determinó que el anti-PCC tiene mayor área bajo la curva, con un intervalo de confianza más estrecho (IC95% para anti-PCC de 0,83-0,95 vs. IC95% para FR de 0,80-0,93). En ninguno de los dos casos, el intervalo de confianza del área bajo la curva incluye el 0,5. Según estos resultados, la determinación del anticuerpo anti-PCC es una prueba más exacta para el diagnóstico de AR.

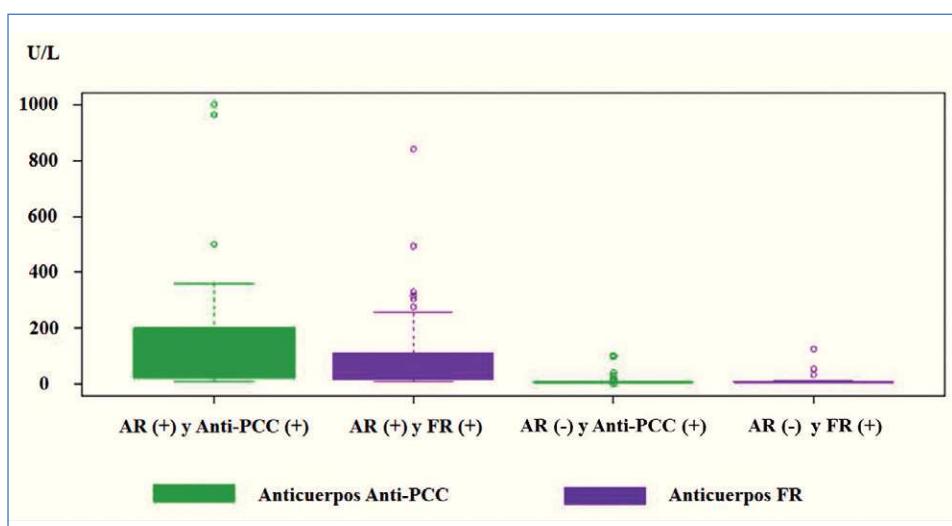


Figura 1.
Gráfica box plots de la distribución de las variables analíticas (anticuerpos anti-PCC y factor reumatoide) en la muestra a estudio, pacientes con AR(+) y pacientes sin AR(-).

Variables comparadas	Índice de concordancia	Concordancia esperada	Índice de Kappa	Error estándar	IC 95%
anti-PCC vs. FR	86,03%	50,0%	0,7206	0,0853	0,55-0,88

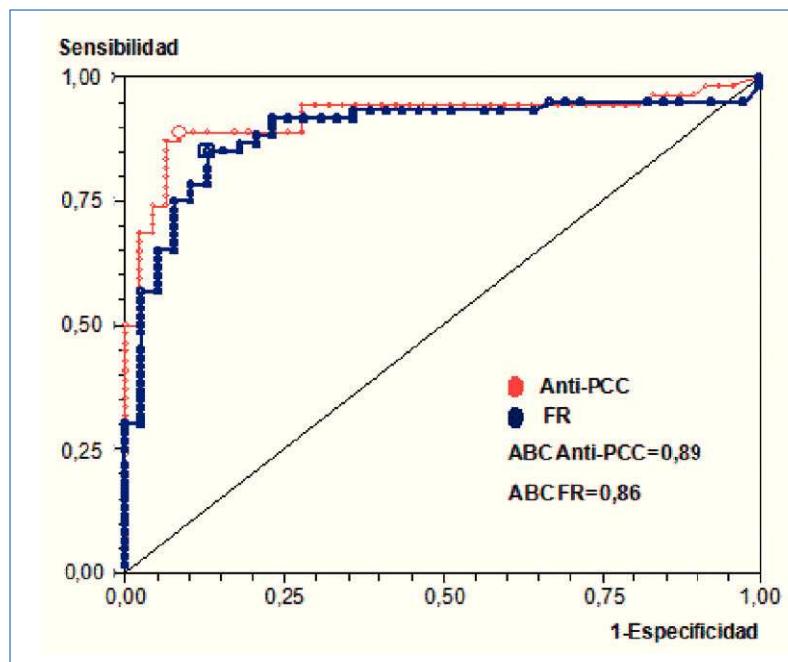
Tabla 2.
Índice de concordancia e índice de Kappa entre las pruebas de anti-PCC y FR.

Variable	Anti-PCC	FR	Anti-PCC y FR	Anti-PCC o FR
Sensibilidad	80%	81%	67%	89%
Especificidad	92%	88%	100%	86%
VPP*	90%	90%	100%	87.1%
VPN**	82%	83%	100%	89.3%

Tabla 3.

Características operativas de los anticuerpos contra el péptido cílico citrulinado (anti-PCC) y factor reumatoide (FR) de la muestra en estudio.

*Valor predictivo positivo; ** Valor predictivo negativo

**Figura 2.**

Curva operativa de receptor-ROC para el anti-PCC por ECLIA y FR por turbidimetría en el grupo caso.

Discusión

Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas y se evaluó el nivel de concordancia al comparar los resultados de la determinación del anti-PCC y FR en pacientes con y sin AR, atendidos en los servicios de UCA-CMI y CAR-CMI de una institución prestadora de servicios de salud privada. La caracterización sociodemográfica de la población estudiada no fue diferente a la de otros estudios nacionales e internacionales, predominó el género femenino¹⁶⁻¹⁸. La enfermedad se presentó con predominio en las etapas

del adulto maduro al adulto mayor^{19,20} y en estratos socioeconómicos bajo y medio, coincidiendo con lo expuesto por Pincus²¹ Vinaccia²² y Caballero²³.

La concordancia entre las variables clínicas y los resultados positivos para el anticuerpo anti-PCC fue baja, hallazgo que coincidió con los resultados de otros estudios²⁴⁻²⁶. Sin embargo, trabajos recientes indican que si bien el anti-PCC tiene una alta especificidad para el diagnóstico de AR, puede ser factor pronóstico en otras enfermedades cuya evolución clínica conlleve a enfermedades del tejido conectivo, como es el caso del síndrome palindrómico, en el cual

aproximadamente 30% de los pacientes terminan en AR^{27,28}. Luego, además de su alta especificidad, la relevancia del anticuerpo anti-PCC para el área de reumatología radica en su temprana aparición. La presencia de resultados positivos para este tipo de autoanticuerpos, en consultas de reumatología o de pacientes con signos y síntomas de artritis, con menos de 12 meses de evolución, está entre 40% a 70%^{29,30}, lo cual sugiere que la inducción de la enfermedad se produce años antes de los hallazgos clínicos.

Tal como se indicó, los resultados de las determinaciones analíticas de anti-PCC tuvieron baja correlación con los signos y síntomas clínicos. Sin embargo, los resultados de este estudio superan los resultados previos, puesto que se trabajó con una técnica con mejores características operacionales, la electroquimioluminiscencia (ECLIA)³¹. Greiner y colaboradores 2005³² mostraron mejor especificidad y contrastaron con los de Lee³³ y Bas²⁹, pero la sensibilidad fue más baja que la de este estudio, lo cual, para efectos de tamizaje, es lo más importante en el diagnóstico precoz.

Por otra parte, si bien es importante para los especialistas en reumatología conocer la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico clínico, es más importante para ellos conocer los valores de las razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa

(RVN), puesto que estos datos establecen la probabilidad de estar enfermo con una prueba positiva y la probabilidad de estar verdaderamente sano con un resultado diagnóstico negativo. En la revisión bibliográfica se encontraron siete estudios que realizaron estos cálculos (Tabla 4).

Al comparar las razones de verosimilitud de dos trabajos hechos en Colombia^{17,18}, se identificó que los resultados arrojados mediante inmunoensayo¹⁸ presentaban mejor valor diagnóstico para detectar a los verdaderamente enfermos, sin embargo, este resultado pudo estar sesgado porque los análisis se llevaron a cabo sobre pacientes con enfermedad consolidada. Los resultados de estos trabajos previos muestran marcadas diferencias por el fundamento de los métodos usados, por lo cual los puntos de corte no pueden ser comparables, y esto impacta en los valores de sensibilidad, especificidad y predictivos de la técnica. Además, en estas comparaciones se desconocen otros factores que determinan la calidad de las mediciones, como el control de las condiciones ambientales que en un método de inmuno-ensayo ELISA es determinante, la destreza del análisis, los reactivos e incluso la misma variabilidad biológica de las poblaciones.

La concordancia entre los dos métodos diagnósticos fue buena, su combinación para el diagnóstico

Autor	Año	Pacientes (n)	Técnica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP* (%)	VPN** (%)	RV+ *** (%)	RV- **** (%)
Bas y col. ²⁹	2003	196	ELISA	56	90,0	---	---	5,6	0,48
Lee y col. ³³	2003	249	ELISA	66	90,0	82,9	79,0	6,6	0,37
Zeng y col. ³⁴	2003	191	ELISA	47	97,4	93,8	68,9	23,5	0,54
Boing y col. ³⁶	2004	54	ELISA	42,6	98,4	---	---	26,6	0,58
Ávila y col. ¹⁷	2004	58	ELISA	87,9	91,1	94,4	81,5	9,7	0,13
Correa y col. ¹⁸	2005	79	ELISA	94	92,0	87,0	96,0	12,0	0,06
Greiner y col. ³²	2005	87	ELISA	80	97,3	---	---	29,6	0,20
González y col. ³⁰	2010	68	ECLIA	80	92	90,0	82,0	10,9	0,20

* Valor predictivo positivo; ** Valor predictivo negativo; *** Razones de verosimilitud positiva; **** Razones de verosimilitud negativa-

Tabla 4.
Características operacionales del anticuerpo anti-PCC reportadas en estudios nacionales e internacionales.

confirmatorio mejora la especificidad, hallazgo que coincidió con los de Schellenkens⁹, Lee³³ y Bass²⁹, y si bien el estudio de Rantapää²⁰ concluye que la positividad combinada de los anticuerpos anti-PCC y FR predice la AR con una media de 2,5 años previos a la sintomatología, la determinación de anti-PCC presenta un mayor valor predictivo positivo.

La determinación del anticuerpo anti-PCC ha alcanzado tal importancia diagnóstica que ha llegado a proponerse su inclusión como criterio diagnóstico de la clasificación del ACR³⁴⁻³⁶, por lo cual la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el ACR⁴⁰, a finales del 2010, reevaluaron los criterios de clasificación de la AR propuestos en 1987 e incluyeron el anticuerpo anti-PCC como prueba de serología combinada con el FR. Esto viene influenciado, en gran medida, por la potencia discriminante de los modelos predictivos de artritis que incluye la determinación del anticuerpo anti-PCC. Por ejemplo, en este estudio el análisis mostró que el área bajo la curva ROC tiene un buen poder de discriminación (0,89) entre patologías no reumatoídes y la AR.

A pesar del valor pronóstico de la presencia del anticuerpo anti-PCC en la artritis reumatoide, hay aún dudas frente a si su monitoreo durante el tratamiento (por ejemplo, con infliximab) tiene utilidad en la valoración del pronóstico del paciente, así lo reportó Rycke³⁷ quien indicó una disminución significativa de los títulos de FR pero los títulos de anti-PCC no cambiaron, mientras que otros dos indican una correlación significativa durante las primeras 30 semanas^{38,39}, por lo cual valdría la pena explorar su utilidad en el seguimiento clínico.

Limitaciones y recomendaciones a futuro

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el sesgo de información dado por el hecho que las variables se recolectaron de forma retrospectiva, sin embargo, los criterios de selección ayudaron a eliminar una gran cantidad de pacientes en cuyas historias clínicas no se incluía la aplicación de los criterios de clasificación de ACR o los resultados de los análisis del laboratorio. Además, los resultados de este estudio no fueron en dirección opuesta al conocimiento reinante.

Es posible la presencia del sesgo de selección o medición, pero esto más por autoselección de la misma población que acude a la institución prestadora

que por un mal diseño en el muestreo por parte de los investigadores. Se recomienda realizar estudios en la ciudad de Cali que incluyan población atendida a través del P.O.S y el P.O.S.S para darle mayor solidez a los resultados del diagnóstico precoz, con una posibilidad de error de clasificación baja y RVP alto, lo cual, desde los puntos de vista de interés clínico, epidemiológico, costos para los servicios y de calidad de vida del paciente, es favorable puesto se detectarían pacientes tempranamente en el 10% de los casos sospechosos y se podría iniciar tratamiento oportuno.

Si bien este estudio no mostró correlación entre el anti-PCC con el tiempo de evolución de la enfermedad, se recomienda realizar estudios de cohorte y seguimiento que aporten a dicha evidencia para evaluar y establecer si la concentración de los anti-PCC depende del estadio de la enfermedad el cual está ligado al tiempo de evolución de los signos y síntomas.

Conclusiones

Los resultados de las características operativas de las dos pruebas mostraron que el anti-PCC presentó mayor sensibilidad, especificidad y VPP que el FR, además que cuando se combinan las dos pruebas se complementan, mejorando la proporción de enfermos dentro del grupo de verdaderos positivos y la proporción de sanos dentro del grupo de los verdaderos negativos.

Según estos resultados y los de estudios previos hechos en Colombia, la determinación del anticuerpo anti-PCC supone una herramienta esencial en el diagnóstico temprano de la artritis reumatoide y debe formar parte del catálogo de prestación de servicios de cualquier laboratorio, así como considerarse en el plan obligatorio de salud para el diagnóstico de la AR. Las dos pruebas ya están incluidas en los criterios de clasificación de la EULAR/ACR, pero en Colombia aún no están normatizadas, en algunas instituciones las consideran y en otras no, lo cual deja en franca desventaja a aquellos pacientes que no son evaluados con los mejores criterios de diagnóstico.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración que brindaron los profesionales del área de Laboratorio Clínico, la Unidad de Cirugía Artroscópica y la Clínica de

Artritis y Reumatología, de la institución fuente de información, en el apoyo de la recolección de datos de este proyecto.

Financiación: Este trabajo fue financiado con recursos propios de los autores.

Referencias

1. Beaten D, Peene I, Union A, Meheus L, Sebbag M, Serre G, et al. Specific Presence of Intracellular Citrullinated Proteins in Rheumatoid Arthritis Synovium. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2255-2262.
2. Wright PE. Rheumatoid Arthritis. In: Canale T, Beaty JH, editors. *Campbell's Operative Orthop.* 11th ed, Vol. 2. Chapter 70. Pennsylvania, Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.
3. González-Naranjo LA, Rojas-Villarraga A, Pineda-Tamayo R, Anaya JM. Diagnóstico de la Artritis Reumatoide Temprana En: Anaya JM. Artritis Reumatoide Bases Moleculares, Clínicas y Terapéuticas. Primera Edición. Medellín: CIB; 2006. p. 296-309.
4. Van Gaalen FA, Linn Rasker SP, Van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: A prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:709-15.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987. Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-332.
6. Pruijn JM, ER Vossenaar, JW Drijfhout, van Venrooij WJ y AJW Zendman. Anti-CCP Detection Facilitates Early Diagnosis and Prognosis of Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev*, 2005; 1:1-7.
7. Anaya JM, Tobón GJ. Anticuerpos Anti-Péptidos Cílicos Citrulinados (anti-CCP) En: Anaya JM. Artritis Reumatoide Bases Moleculares, Clínicas y Terapéuticas. Primera Edición. Medellín: CIB; 2006. p. 180-188.
8. Vossenaar ER, Nijenhuis S, Helsen MMA, van der Heijden A, Senshu T, van den Berg WB, et al. Citrullination of Sinovial Proteins in Murine Models of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2489-2500.
9. Schellenkens GA, Visser H, de Jong BAW, van de Hoogen FHJ, Hazes JMW, Breedveld FC, et al. The Diagnostic Properties of Rheumatoid Arthritis Antibodies Recognizing a Cyclic Citrullinated Peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-163.
10. Conferencia internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de fármacos de uso en humanos. Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica (BPC).1996.
11. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Bogotá Colombia.
12. EPIDAT 3.1 Programa para Análisis Epidemiológico de datos tabulados v 3.1 de la OPS (Organización Panamericana para la Salud) [En línea] <http://aprendenlinea.udea.co/lms/> moodle/mod/resource/view.php?id=55273 [Citado el 30 de Mayo de 2011].
13. R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
14. Galen RS, Gambino SR. Beyond Normality. The Predictive Value and Efficiency of Medical Diagnosis. John Wiley & Sons. 1975. USA.
15. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Epidemiología Clínica Ciencia Básica para la Medicina. Editorial Panamericana. Segunda Edición. 1998.
16. Nienhuis RFL, Mandema EA. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23:302-305.
17. Ávila LM, Londoño JD, Cardona A, Salazar JC, Santos AM, Romeros C, et al. Valores de referencia de los anticuerpos anti-citrulina IgG, e isotipos IgG e IgA del factor reumatoide en un grupo de individuos del Hospital Militar Central. *Rev Col Reum.* 2004. 11(3): 201-208.
18. Correa P, Tobón JG, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, Camargo JF, et al. Anticuerpo Anti-PCC en Artritis Reumatoide: Relación con características clínicas, citocinas Th1/Th2 y HLA-DRB1. *Biomédica* 2004; 140-152.
19. Asociación Colombiana de Reumatología. Guías prácticas para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Segunda Edición. Bogotá: 2007.
20. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berlin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2741-2749.
21. Pincus T. Disparities in health according to socioeconomic status. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:795.
22. Vinaccia S, Cadena J, Juárez F, Contreras F, Anaya J.M. Relaciones entre variables sociodemográficas, incapacidad funcional, dolor y desesperanza aprendida en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. *Int J Clin Health Psychol* 2004 (1):81-103.
23. Caballero C.V, Rozenboim J, Afanador E, Venegas C, Rocha F, Carpio M, et al. Utilidad de un cuestionario de factores pronósticos en la evaluación de pacientes con artritis reumatoide. *Rev Col Reum.* 2006; 12:301-311
24. Van der Helm-van A, Venpoort KN, Breedveld FC, Toes R, Huizinga WJ. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(5): R949-R958 [En línea] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC125742/#B3> [Citado el 11 de mayo del 2011].
25. Lindroos S, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the

- disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:1085-1089.
26. Nielsen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Precede the symptoms of Rheumatoid Arthritis. A Study of serial measurements in Blood Donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-386.
 27. Salvador G, Gómez A, Viñas O, Ercilla G, Cañete SD, Muñoz-Gómez J, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2003; 42:972-975.
 28. Salvador G, Sanmartí R. Reumatismo palindrómico: ¿entidad independiente o forma frustrada de artritis reumatoide? *Rev Esp Reumatol.* 2003; 30(4):172-6.
 29. Bas S, Genewey S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42:677-680.
 30. Van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2002; 60:383-388, 23.
 31. Valdemar C. Detección de HBeAg en donantes positivos para anti-HBc total del Banco de Sangre Regional de Occidente “San Juan de Dios” Quetzaltenango. Guatemala; Universidad San Carlos de Guatemala, 2007 Tesis de Grado [En Línea] http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2532.pdf [Citado el 15 de Junio de 2011].
 32. Greiner A, Plischke H, Kellber H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anticitrullin antibodies and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050:295-303.
 33. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 870-874.
 34. Zeng X, Ai M, Tian X, Gan X, Shi Y, Song Q, et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1451-1455.
 35. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569-81.
 36. Bongi SM, Manetti R, Melchiorre D, Turchini S, Boccaccini P, Vanni L, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis auto-PCC and bone damage in RA. *Autoimmunity* 2004; 37:495-501.
 37. Rycke L, Verhelst X, Kruithof E, Van den Bosch F, Hoffman IEA, Veys EM, Keyser F. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum* 2005; 64:299-302.
 38. Ahmed MM, Mubashir E, Wolf RE, Hayat S, Hall V, Shi R, Berney SM. Impact of treatment with infliximab on anticyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *South Med J* 2006; 99(11):1209-1215.
 39. Bruns A, Nicaise-Roland P, Hayem G, Palazzo E, Dieudé P, Grootenhuis-Mignot S, Chollet-Martin S, Meyer O. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009; 76(3):248-53.
 40. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569-81.