

ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDO CITRULINADO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Dr. Esteban Pacheco ¹, Javier Jara ¹, Sergio Guevara ², María Verónica Pacheco ³
Medicina General. Universidad de Cuenca - Ecuador ¹, Profesor de Reumatología.
Universidad de Cuenca - Ecuador ², Estudiante. Universidad de Cuenca - Ecuador ³

RESUMEN

OBJETIVO:

Determinar la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antipéptido citrulinado frente al factor reumatoide para el diagnóstico de pacientes con artritis reumatoide del Hospital Vicente Corral Moscoso - Cuenca.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se establecieron dos grupos de estudio: primer grupo 30 pacientes con artritis reumatoide que cumplieron criterios diagnósticos

del ACR, segundo grupo 30 controles que acudieron a consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso, en el período de enero a mayo de 2008. Factor reumatoide y el anti péptido cíclico citrulinado fueron determinados por ELISA y se confrontaron los resultados. En el análisis estadístico se realizó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos.

RESULTADOS:

La determinación de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado generación 2 por ELISA, presen-

tó una sensibilidad del 53.3% con especificidad del 83.3%, un valor predictivo positivo de 76.19% y un valor predictivo negativo de 64.10%.

Para la generación 3 por ELISA la sensibilidad fue de 50% y especificidad del 86.67%; valor predictivo positivo 78.95% y valor predictivo negativo 63.41%. El Factor Reumatoide isotipo IgM por ELISA presentó una sensibilidad 53.3% y especificidad del 70%, valor predictivo positivo 64% y valor predictivo negativo 60%.

CONCLUSIÓN:

Los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado presentaron una mayor especificidad que el factor reumatoide, la sensibilidad obtenida fue similar en ambas pruebas.

PALABRAS CLAVE:

Artritis Reumatoide (AR), Factor Reumatoide (FR), Anticuerpos Antipéptido Citrulinado (Anti CCP), Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN).

ABSTRACT

OBJECTIVE:

Determine the sensibility and specificity of the rheumatoid factor against anticitrulline antibodies in our population of patients with rheumatoid arthritis.

METHODS:

Two groups were studied, 30 patients with rheumatoid arthritis according to American College of Rheumatology and 30 control patients. They were attended at

Rheumatologic department in Vicente Corral Moscoso Hospital from January to May of 2008. Rheumatoid Factor and anti-CCP were determined by ELISA and the results confronted. The statistic analysis included specificity, sensibility, negative and positive predictive values.

RESULTS:

The determination of anticitrulline antibodies by ELISA second generation shows a 53,3% of sensibility, 83,3% of specificity, positive predictive value of 76,19%

and a negative predictive value of 64,10%. For the third generation ELISA the sensibility was 50%, specificity 86,67%, positive predictive value of 78.95% and a negative predictive value of 63,41%. The Rheumatoid Factor IgM sensibility 53,3%, specificity 70%, positive predictive value 64% and negative predictive value 60%.

CONCLUSIONS:

Anticitrullinated antibodies by ELISA have a better specificity than Rheumatoid Factor, although the

sensibility was the same for both tests.

KEY WORDS:

Rheumatoid Arthritis (RA), Rheumatoid Factor (RF), Antibodies Anti-cyclic Citrullinated Peptide (anti CCP), Specificity, Sensibility, Positive Predictive Value (PPV), Negative Predictive Value (NPV).

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular autoinmune inflamatoria crónica que se caracteriza por presentar altos títulos de autoanticuerpos en plasma ^(1,2), aunque se ha detectado numerosas especificidades de anticuerpos, sin embargo, es el factor reumatoide (FR) auto-anticuerpos que se ligan a la porción Fc de Inmunoglobulinas de clase IgG, el que ha sido utilizado como prueba principal de diagnóstico y de hecho es criterio de clasificación de la AR ⁽³⁾. El FR tiene una sensibilidad importante del 66% con una baja especificidad, puede estar presente en personas sanas y en otras enfermedades como: infección viral, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad linfoproliferativa, crioglobulinemia mixta; por esta razón se han investigado otras pruebas con mayor sensibilidad y especificidad. En años recientes se describen los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP), desarrollándose estudios que demuestran una mayor sensibilidad y especificidad de este nuevo marcador ^(4,5).

En investigaciones realizadas por el grupo de Medellín refieren una sensibilidad del 94% y un especificidad del 92% ⁽⁶⁾. Aunque se ha reportado anticuerpos anti CCP en un pequeño porcentaje de pacientes con síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico (LES), espondilitis anquilosante (EA), y en controles sanos, sin embargo, la mayoría de estos individuos presentan títulos de anticuerpos positivos leves ⁽⁷⁻⁹⁾. Un aspecto importante es que la sensibilidad y especificidad de los anti-CCP podría variar dependiendo del antígeno utilizado, se señala que los anti-CCP muestran promedios de sensibilidad y especificidad similares entre ellos que va del 52.8 % y 100% respectivamente ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

Los anti-CCP tienen un interés diagnóstico para la AR en nuestra pobla-

ción, aunque su utilidad en el seguimiento clínico es limitada, constituye el resultado de la respuesta autoinmune específica generada contra proteínas citrulinadas en la membrana sinovial de los pacientes con AR ⁽¹⁶⁾. Por la importancia de este hecho se realiza ésta investigación basándose en la metodología de validación de pruebas para determinar en nuestro medio las características del Anti-CCP y compararlas con las del FR. Los resultados muestran una mayor especificidad de estas pruebas, constituyéndose en un elemento importante para el diagnóstico temprano que permita la intervención terapéutica adecuada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio observacional de diagnóstico y validación.

Universo

Pacientes que acudieron a consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso.

Muestra

El tamaño de la muestra fue obtenido utilizando la fórmula de un universo infinito, nivel de confianza del 95%, acepta un error 5%. Participan 2 grupos, cada uno lo conforman 30 pacientes, el primer grupo de control sin la AR y el segundo a pacientes con diagnóstico de AR, que fueron identificados en la consulta externa de reumatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. La muestra fue obtenida por asignación observada.

Criterios de Inclusión

Los pacientes con AR cumplieron con los criterios de diagnóstico para AR del Colegio Americano de Reumatología ACR ⁽³⁾. Los controles sin artritis reumatoide, mayores de 20 años de edad.

Criterios de Exclusión para casos y controles

Pacientes que presentaron otra enfermedad reumática, en caso de embarazo, con granulomatosis, infecciones crónicas, hepatitis, sarcoidosis, endocarditis bacteriana subaguda, y enfermedades que podrían alterar la interpretación de los resultados.

Determinación de anticuerpos anti CCP

Se realizó mediante ELISA de segunda y tercera generación, utilizando el estuche de Quanta lite (Inova Diagnostics Inc.). Los resultados fueron expresados en unidades internacionales y se clasificaron de acuerdo al título de la prueba, definidos por la curva de calibración y por las instrucciones de la casa comercial, así: negativo si el valor fue menor de 20.

Determinación del FR

El FR IgM se analizó mediante ELISA (Diamedix-USA), según las instrucciones de la casa comercial. Los valores inferiores a 16 UI se consideraron negativos y superiores a 20 UI positivos.

RESULTADOS

Identificación de pacientes que cumplen con criterios de Artritis Reumatoide de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología y determinación de controles. Se estudiaron un total de 60 pacientes, que acudieron a consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso, en donde luego de revisar la historia clínica y realizar el examen físico correspondiente, se incluyeron 30 con diagnóstico de Artritis Reumatoide que cumplen los criterios del Colegio Americano de Reumatología, 29 mujeres (96.6%) y 1 hombre (3.3%), con edad promedio de 54 años \pm 11 con un rango entre 31 y 83 años, la edad promedio de diagnóstico fue a los 47 años

y el tiempo de enfermedad promedio fue de 7 años.

Se estudiaron 30 controles sanos con características generales similares. (Tabla No. 1)

TABLA 1
FUENTE DE BASE CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

VARIABLES	CASOS	CONTROLES	P
Edad	54 ± 11 años	57 ± 24 años	0,49*
Sexo (Femenino/Masculino)	29/1	27/3	0,3*
Ocupación (Artesanos/Intelectuales)	15/0	19/11	0,21*
Edad promedio (Diagnóstico de AR)	47 años		
Tiempo promedio de enfermedad	7 años		

* No hay diferencia significativa

La sensibilidad de la prueba para FR IgM fue de un 53.33% con una especificidad del 70%, determinando un valor predictivo positivo del 64% y un valor predictivo negativo del 60% tomando como punto de corte en la población estudiada valores de positividad mayores de 20 U. (Tabla No. 2, 3 y 4)

TABLA 2
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON VALORES POSITIVOS Y NEGATIVOS DE FR

	VERDADERO DIAGNÓSTICO AR CRITERIOS DE REFERENCIA		
	CASOS	CONTROLES	
POSITIVO	16	9	25
NEGATIVO	14	21	35
TOTAL	30	30	60

(Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.)

TABLA 3
SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN DEL FR

	VALOR	95% I.C.	
		LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Sensibilidad	53,33%	34,64%	71,20%
Especificidad	70,00%	50,44%	84,59%
Valor predictivo positivo	64,00%	42,61%	81,29%
Valor predictivo negativo	60,00%	42,21%	75,65%

(Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.)

TABLA 4
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON VALORES POSITIVOS Y NEGATIVOS DE ANTI CCP2

	VERDADERO DIAGNÓSTICO AR CRITERIOS DE REFERENCIA		
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
POSITIVO	53,33%	34,64%	71,20%
NEGATIVO	70,00%	50,44%	84,59%
TOTAL	64,00%	42,61%	81,29%

(Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.)

La sensibilidad de la prueba para anticuerpos anti - CCP2 fue de un 53.33%, con una especificidad del 83.33%, estableciéndose un valor predictivo positivo del 76.19% y un valor predictivo negativo del 64.10%, tomando como punto de corte en la población estudiada valores de positividad mayores de 20 U. (Tablas No. 5, 6 y 7)

TABLA 5
SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN DEL ANTI CCP2

	VALOR	95% I.C.	
		LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Sensibilidad	53,33%	34,64%	71,20%
Especificidad	83,33%	64,55%	95,70%
Valor predictivo positivo	76,19%	52,43%	90,88%
Valor predictivo negativo	64,10%	47,15%	78,52%

(Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.)

TABLA 6
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON VALORES POSITIVOS Y NEGATIVOS DE ANTI CCP3

	VERDADERO DIAGNÓSTICO AR CRITERIOS DE REFERENCIA		
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
POSITIVO	15	4	19
NEGATIVO	15	26	41
TOTAL	30	30	60

(Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.)

TABLA 7
SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN DEL ANTI CCP3

	VALOR	95% I.C.	
		LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Sensibilidad	50,00%	31,68%	68,32%
Especificidad	86,67%	68,36%	95,64%
Valor predictivo positivo	78,95%	52,90%	93,03%
Valor predictivo negativo	63,41%	46,92%	77,43%

(Elaboración: Autores. Fuente: Base de datos.)

La sensibilidad de la prueba para anticuerpos anti - CCP3 fue de un 50%, con una especificidad del 86.67%, estableciéndose un valor predictivo positivo del 78.95% y un valor predictivo negativo del 63.41%, tomando como punto de corte en la población estudiada valores de positividad mayores de 20 U.

DISCUSIÓN

El estudio se realizó en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso, atendidos por el servicio de Reumatología. La relación en cuanto al sexo mujer - hombre (28/2) fue del 93.3% y 6.67%, respectivamente, lo cual confirma la información universal previamente establecida que indica una marcada tendencia de la enfermedad en el sexo femenino. Se estableció predominio de la enfermedad entre la cuarta y quinta década de la vida (promedio de edad de 54 años), con una tendencia al incremento en la población comprendida entre los 45 y 60 años.

Este trabajo confirmó los datos de asociación y de características diagnósticas de los anti-CCP generación 2, generación 3 y el FR IgM, en un grupo de pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide. La determinación de anticuerpos anti-CCP 2 realizada por la técnica ELISA, presentó una sensibilidad (53.3%) y una especificidad (83.3%), comparable con las encontradas para el anti CCP 3 (50% y 86.67%) y el FR IgM (53.3% y 70%) concordantes con lo previamente establecido en otras poblaciones.

Schellekens GA, en un estudio observacional que evalúa la utilidad clínica del anti CCP, realizado en los Países Bajos en el 2000, con 288 muestras de suero, 34 de las cuales tienen AR, reporta 48% de sensibilidad, 96% de especificidad para anti CCP mediante Elisa y 54% de sensibilidad, 91% de especificidad para FR IgM mediante Elisa (17). Que en asociación con este estudio demuestra la mayor especificidad del anti CCP frente al FR.

También en un estudio transversal, en Suiza realizado por Bass y colaboradores en el 2003 con 196 pacientes con AR (ACR) y 239 controles los resultados fueron 56% de

sensibilidad, 90% de especificidad para el anti CCP y 73% de sensibilidad, 82% de especificidad para el FR IgM ⁽¹⁸⁾, demostrando nuevamente la mayor especificidad del anti-CCP.

En otro estudio, de Cohorte realizado por Boire G, en Canadá en 2005 con sensibilidad y especificidad para anti CCP del 39.3% y 69.6% y para el FR de 57% y 62.3% respectivamente ⁽¹⁹⁾, nos indica una mayor especificidad del anti CCP en relación al FR similar a los resultados obtenidos en esta investigación.

Los estudios expuestos son algunos de los más representativos respecto a la validez del anti CCP frente al FR; y en general se puede estimar que en todos, la especificidad es

mayor para el anti - CCP frente al FR no así la sensibilidad que fue variable.

Una vez que se conoce la sensibilidad y especificidad los valores predictivos de la prueba complementan la información de tal manera que para FR positivo 64% de los pacientes se confirmaría la presencia de AR, mientras que los que dio negativo 60% son efectivamente sanos.

Con los anti CCP 2 positivo el 76.19% de los pacientes se confirmaría la presencia de AR mientras que de los negativos 64.10% son efectivamente sanos, mientras que para los anti CCP 3 positivo el 78.95% de los pacientes se confirmaría la presencia de AR mientras que en los que dio ne-

gativo 63.41% son efectivamente sanos.

CONCLUSIÓN

Los anti CCP2 y CCP3 tienen mayor especificidad que el FR en pacientes con AR aunque la sensibilidad es similar. Confirmamos que estas nuevas pruebas diagnósticas determinan con mayor precisión los verdaderos negativos y excluyendo así los pacientes sanos con resultado negativo.

Los anti-CCP con técnica de Elisa al tener buena especificidad contribuyen a un diagnóstico temprano y tratamiento eficaz de la AR para un mejor control de la enfermedad que permita mejorar la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farreras, R. Medicina Interna. Décimo Cuarta ed. Madrid. Elsevier, 2000. 1158-1163.
2. Molina, J. y col. Fundamentos de Medicina Reumatología. 5ta ed. Medellín Colombia. Editorial Presencia. 2002. 133-151.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mc Shane DJ, et al. The American Rheumatism Association, 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24
4. Lafuente, M. Anticuerpos antipéptido citrulinado en el diagnóstico de artritis reumatoide. *Actualidades* 2005. No.3: 54-58. 2005.
5. Correa PA, Tobon GJ, Cadena J, Schneeberger E, Camargo FJ, et al. Anticuerpos anti-CCP en artritis reumatoide. Relación con características clínicas, citoquinas Th1/Th2 y HLA-DRB1. *Biomédica* 2004; 24: 140-152.
6. Anaya, J. Artritis Reumatoide. Bases moleculares, Clínicas y Terapéuticas. 1ra ed. Medellín - Colombia. Quebecor, 2006. 169-186.
7. Fernandez-Suares A, Reneses S, Wichmann I, Criado R, Nuñez A, Efficacy of Three ELISA measurements of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1234-9.
8. Solanki, K. Anti-cyclic citrullinated antibodies: complementary to IgM rheumatoid factor in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *N Z Med J.* N 117 (1203):U1097. 2004.
9. Visser y col. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* N 46: 357-365. 2002.
10. Van Venrooij, W. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmune Rev.* N 6(1):37-41. 2006.
11. Vossenaar, E. et al. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Rheum.* N 4: 87-93. 2004.
12. Rantapaa, S. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* N 48:2741-2749. 2003.
13. Gómez, A. Anticuerpos anti-PCC: nuevos autoanticuepos en la artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología.* N 32 (03). 2005
14. Bermúdez, G. Anticuerpos anti-péptido citrulinado en el diagnóstico de Artritis Reumatoide. *Rev méd Hosp Nac Niños (Costa Rica).* N 38: 1-2. 2003.
15. Avouac, J. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. A systematic literature review. 2007. 845-849.
16. Luz, A. Valores de referencia de los anticuerpos anti-citrulina IgG, e isotipos IgG e IgA del factor reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología.* N 11(3): 201-208. 2004.
17. Schellekens, G. et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis specific antibodies. *J Clin Invest.* 101(1): 273-281. 1998.
18. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003 May;42(5):677-80.
19. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, and et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R592-603. Epub 2005 Mar 17.