

Medida de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado en el diagnóstico de la artritis reumatoide

C. Valladares Gómez, A. Rus Martínez, M.I. Sánchez-Molina Acosta, M.V. Muruzábal Sitges, A. Elena Ibáñez*, L. Borque de Larrea.

Resumen

Objetivo: Estudiar el valor diagnóstico de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado en pacientes con artritis reumatoide.

Método: La determinación de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado se llevó a cabo en 314 muestras de suero: 89 pertenecían a pacientes con artritis reumatoide y las 225 restantes pertenecían a pacientes del grupo control, que incluyó donantes de sangre, pacientes con poliartritis, enfermedades infecciosas, pacientes con anticuerpos antinucleares positivos en suero y pacientes con concentraciones de aminotransferasas en suero superiores al límite de referencia. También se determinó el factor reumatoide en cada muestra, y se comparó la sensibilidad y especificidad obtenidas para ambos marcadores serológicos.

Resultados: Para el valor discriminante seleccionado mediante curva de rendimiento diagnóstico de 50 unidades arbitrarias, la sensibilidad diagnóstica conseguida para los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado fue del 72% y la especificidad diagnóstica fue del 96%. El área bajo la curva de rendimiento diagnóstico fue 0,89. Para el factor reumatoide, la sensibilidad diagnóstica fue mayor (79%) y la especificidad diagnóstica menor (84%) que para los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, siendo el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico de 0,87. La medida combinada de ambos marcadores permitió obtener una especificidad diagnóstica del 98%.

Conclusiones: Los resultados obtenidos mostraron que los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado presentan un buen valor diagnóstico para la artritis reumatoide, incluso en la artritis de inicio. Es necesario que se desarrollen métodos de medida más sencillos, de forma que podrán utilizarse como una magnitud de rutina para el estudio de la artritis reumatoide en los laboratorios clínicos.

Palabras clave: artritis reumatoide, factor reumatoide, anticuerpos anti-CCP, poliartritis.

Summary. Measurement of anti-CCP antibodies for the diagnosis of rheumatoid arthritis

Objective: To study the diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in patients with rheumatoid arthritis.

Method: Anti-CCP antibodies were determined in 314 serum samples: 89 from rheumatoid arthritis patients and 225 from controls, including patients with polyarthritis, blood donors, infectious diseases, positive antinuclear antibodies and patients with above-normal concentrations of aminotransferases. Rheumatoid factor was also assayed in every sample, and results were compared to anti-CCP for sensitivity and specificity.

Results: At a cut-off value of 50 arbitrary units, diagnostic sensitivity was 72% and diagnostic specificity was 96% for anti-CCP. The area under the ROC curve was 0,89. Rheumatoid factor had a higher diagnostic sensitivity (79%) but a lower diagnostic specificity (84%) than anti-CCP. When both markers were used together, diagnostic specificity increased to 98%.

Conclusions: Our data show that anti-CCP antibodies have a good diagnostic value in rheumatoid arthritis, even in its early phase. It is necessary to develop simpler methods for the measurement of anti-CCP antibodies, so they could be use as a routine parameter in clinical laboratories.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, anti-CCP antibodies, polyarthritis.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide está considerada como una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada principalmente por la inflamación crónica de las articulaciones llegando incluso a producirse destrucción articular. La artritis reumatoide afecta aproximadamente al 1% de la población mundial (1) y puede llegar a ocasionar una severa discapacidad. Los tratamientos más recientes empleados en la artritis reumatoide se dirigen hacia el empleo de fármacos antirreumáticos de segunda línea (DMARDs: *disease-modifying antirheumatic drugs*, entre ellos los anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral) en las fases más tempranas de la enfermedad. Sin embargo, la eleva-

da toxicidad de estos fármacos antirreumáticos puede ocasionar serios efectos secundarios, por lo que es importante valorar si su administración es o no recomendable (2). Por todo ello, se intenta desarrollar pruebas de diagnóstico de la artritis reumatoide con una elevada especificidad.

El diagnóstico de la artritis reumatoide en una primera fase se realiza siguiendo los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología que se basan en las manifestaciones clínicas y radiológicas que presenta el paciente. Y en pruebas serológicas como la determinación del factor reumatoide isotipo IgM (3).

El factor reumatoide se encuentra presente en el 50-80% de los sueros de pacientes con artritis reumatoide aunque también puede estar elevado en el suero de pacientes con otras patologías como pueden ser enfermedades del tejido conectivo, pacientes con enfermedades infecciosas, e incluso en cierto número de individuos sanos (3-5%) o de edad avanzada (10-

Servicio de Análisis Clínicos (Laboratorio Central)
*Sección de Reumatología
Complejo Hospitalario «San Millán-San Pedro»
Logroño (La Rioja)

30%) (4, 5). Esta baja especificidad del factor reumatoide para el diagnóstico de la artritis reumatoide limita en gran medida su utilidad clínica (6).

Además del factor reumatoide, existen otros autoanticuerpos con baja especificidad asociados a la artritis reumatoide, como los anticuerpos anti-RA33 (7), los anticuerpos anti-calpastatina (8), los anticuerpos antifosfolípidos, los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y los anticuerpos anti-proteína Sa (9).

Entre los marcadores específicos de la artritis reumatoide se encuentran los autoanticuerpos que van dirigidos contra el factor perinuclear (APF) (10), los anticuerpos antikeratina (AKA) (11) y los anticuerpos antifilagrina (AFA) (12). Todos ellos van dirigidos frente a la proteína filagrina epitelial humana. La filagrina está relacionada con la organización del citoesqueleto de las células epiteliales y es sintetizada como un precursor altamente fosforilado, la profilagrina que está presente en los gránulos queratohialinos de las células de la mucosa bucal. Durante la cronicación la profilagrina es defosforilada, lo que permite la liberación proteolítica de las subunidades de filagrina. A continuación algunos residuos de argininas son transformados en citrulina por la enzima peptidilarginina deiminasa (13-15).

Durante los últimos años, y como alternativa a la detección de los anticuerpos APF, AKA y AFA, se ha desarrollado un ensayo inmunoanálisis en el que se utiliza como antígeno un péptido cíclico citrulinado (anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado) que constituye un nuevo marcador serológico para el diagnóstico de la artritis reumatoide. Esta nueva magnitud permite alcanzar una excelente especificidad diagnóstica (96%) para el diagnóstico de la artritis reumatoide, manteniéndose prácticamente la sensibilidad diagnóstica del factor reumatoide (16).

Además, algunos autores ponen de manifiesto que este marcador tiene un gran valor diagnóstico en la fase inicial de la artritis reumatoide (16-20).

También se ha indicado que constituye un marcador pronóstico para diferenciar la enfermedad erosiva de la no erosiva (16, 21), aunque otros autores han encontrado resultados menos concluyentes (22).

Por todo ello, en este estudio se trata de comprobar el valor diagnóstico de este nuevo marcador en los casos de artritis reumatoide presentes en nuestra población, así como de comparar la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y del factor reumatoide.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

El número total de pacientes seleccionados para el estudio fue de 314: 89 (28,3%) pacientes con artritis reumatoide [53 mujeres (59,5 %) y 36 varones (40,4 %)] diagnosticados durante un año en el Servicio de Reumatología del Hospital de acuerdo a los criterios de la Sociedad Americana de Reumatología (3). Para proporcionar datos sobre la especificidad, fueron estudiados un total de 225 pacientes seleccionados en tres grupos en base a los siguientes criterios (tabla I):

Grupo 1: 84 donantes de sangre (37,3%).

Grupo 2: 100 pacientes (44,4%) sin historia reumatológica conocida:

– A: 33 pacientes (14,7%) que presentaron concentraciones de aminotransferasas en suero superiores al límite de referencia (Srm-alanina-aminotransferasa; c. cat y Srm-aspartato-aminotransferasa; c. cat > 0,67 μ kat/L)

Tabla I. Distribución del total de pacientes estudiados.

DIAGNÓSTICO	Nº CASOS
Artritis reumatoide	89 (28,3 %)
Grupo 1: Donantes de sangre	84 (37,3 %)
Grupo 2: Sin historia reumatológica	100 (44,4 %)
A	33
B	33
C	34
Grupo 3: Con poliartritis	41 (18,2 %)
artritis indiferenciada	11
otras enfermedades reumáticas	30
TOTAL	314

A : Aumentos de transaminasas en suero.

B : Positividad de Srm-anticuerpos antinucleares, c. sust arb.

C : Presencia de enfermedad infecciosa

– B: 33 pacientes (14,7%) con valores positivos (concentración arbitraria igual o superior a 1/160) de Srm-anticuerpos antinucleares, c.sust. arb y que inicialmente no fueron diagnosticados de enfermedad sistémica o reumática ni desarrollaron una artritis reumatoide durante el tiempo del estudio.

– C: 34 pacientes (15,1%) con enfermedades infecciosas

Grupo 3: 41 pacientes (18,2%) con poliartritis:

– 11 pacientes (4,9%) con artritis indiferenciada.

– 30 pacientes (13,3%) con otras enfermedades reumáticas.

Especímenes

Los especímenes de sangre coagulada fueron centrifugados a 1.200 g durante 10 minutos. Tras separar el suero, éste fue alícuotado y conservado a 4°C o congelado a -30 °C hasta el momento de su análisis. Para evitar el desarrollo de turbidez, los sueros que no fueron procesados inmediatamente, sólo se sometieron a un ciclo de congelación-descongelación. Todos los sueros una vez descongelados fueron sometidos a un proceso de centrifugación a 15.000 g durante 15 minutos.

Procedimientos de análisis e instrumentación

Los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado de isotipo IgG fueron medidos mediante un método semicuantitativo de ensayo inmunoanálisis (QUANTA Lite™ CCP IgG ELISA. INOVA Diagnostics, Inc.) que utiliza como antígeno un péptido cíclico citrulinado sintético. El procedimiento fue adaptado en un analizador automático de placas de ensayo inmunoanálisis. La intensidad de color desarrollado por el complejo enzimático (Tetrametilbencidina-peroxidasa) se compara con una curva de calibración obtenida por diluciones sucesivas de un control de alta concentración conteniendo anticuerpos humanos anti-péptido cíclico citrulinado (200, 100, 50, 25 y 0 unidades). Los resultados se expresan en unidades arbitrarias.

El factor reumatoide isotipo IgM fue cuantificado en el suero de los pacientes utilizando un método nefelométrico automatizado de partículas de látex recubiertas de IgG, N Latex-FR Reagent (Dade-Behring, Behringwerke AG, Marburg, Alemania) en el nefelómetro BNII de Dade-Behring.

Procedimientos estadísticos

La capacidad discriminante de los diferentes procedimientos de medida (para ambas magnitudes) en el diagnóstico de la artritis reumatoide se estudió mediante el análisis del área bajo

las curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC). El cálculo de sensibilidad y especificidad diagnósticas se realizó sobre los resultados obtenidos en el grupo de artritis reumatoide y en los grupos de pacientes seleccionados como controles (23).

Los valores de corte que nos permiten obtener la sensibilidad y especificidad óptimas tanto para los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado como para el factor reumatoide han sido calculados con el programa estadístico Analyse-it (www.analyse-it.com). La correlación entre los resultados obtenidos por los diferentes métodos del factor reumatoide y anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Sensibilidad y Especificidad de los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado

De los 89 pacientes con artritis reumatoide estudiados, 64 (72%) presentaron los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado positivos y los 25 restantes (28%) fueron anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado negativos. En lo que al grupo control de 225 pacientes se refiere, se obtuvo un total de 14 sueros (6,2%) con anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado positivo, en particular sueros procedentes de: 1 paciente donante de sangre, 1 paciente con concentraciones de aminotransferasas en suero superiores al límite de referencia, 1 paciente con valores positivos de anticuerpos antinucleares en suero, 7 pacientes con artritis indiferenciada y 4 pacientes con otras enfermedades reumáticas (3 polimialgias y 1 arteritis de la temporal incluida dentro de otras enfermedades inflamatorias). En ninguno de los pacientes con Poliartritis HLA-B27 positivo, Síndrome Sjögren, Osteoartritis, Enfermedad de Paget, Enfermedad del Tejido Conectivo, otros diagnósticos dentro de enfermedades inflamatorias y enfermedades infecciosas se obtuvo resultado positivo (figura 1).

Entre los 14 supuestos falsos positivos, seis de los siete pacientes con artritis indiferenciada y los cuatro pacientes con otras enfermedades reumáticas tuvieron concentraciones del anticuerpo muy elevadas (> 200 unidades); los restantes tuvieron concentraciones menores (49-88 unidades). Estos 14 pacientes fueron todos ellos reevaluados clínicamente por el Servicio de Reumatología del Hospital durante el tiempo en el que se llevó a cabo este estudio con el fin de ver su evolución con posterioridad, obteniéndose que cuatro de los catorce pacientes con unas concentraciones altas de anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado fueron reclasificados de artritis reumatoide. Los restantes pacientes positivos y pertenecientes al grupo control fueron también reevaluados para verificar la presencia o ausencia de síntomas de artritis reumatoide. Ninguno de ellos manifestó signos clínicos de esta enfermedad. Finalmente, el valor óptimo de valor discriminante se estableció mediante el empleo de la curva de rendimiento diagnóstico (figura 2).

El valor de corte seleccionado (máxima sensibilidad con una especificidad dada) fue de 50 unidades arbitrarias. Se ha encontrado que para este valor de corte, la sensibilidad diagnóstica, la especificidad diagnóstica y el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico para los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado varía en función de la composición del grupo control empleada para el cálculo de estas magnitudes. Cuando el grupo control estuvo formado por sueros de donantes de sangre y pacientes con una alta incidencia de falsos

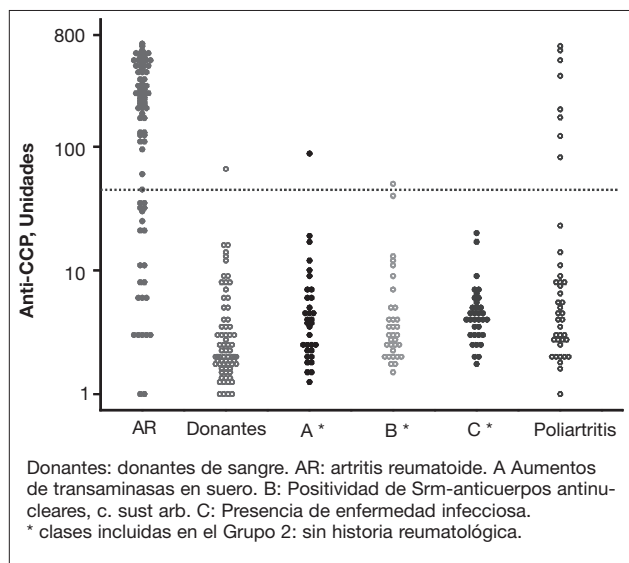


Figura 1 Distribución de los resultados obtenidos de anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado mediante el procedimiento enzimoimmunoanálisis en la población estudiada.

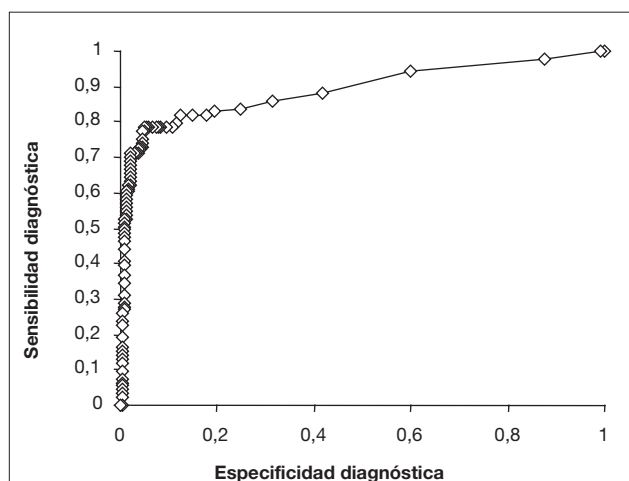


Figura 2 Curva de rendimiento diagnóstico de la medida de anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado en la artritis reumatoide.

positivos en el factor reumatoide, la especificidad de los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado resultó significativamente más alta que cuando se incluyen en éste el grupo de las poliartritis. Por otro lado, cuando los cuatro pacientes reevaluados fueron excluidos del grupo control la especificidad también mejoró con respecto a la obtenida sin llevarse a cabo la reevaluación. Estos resultados se expresan en la tabla II.

Anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado y factor reumatoide

Con el fin de obtener datos sobre la prevalencia del factor reumatoide en estos pacientes, se llevó a cabo su determinación en el suero de los pacientes estudiados; el factor reumatoide isotipo IgM fue positivo en el 79% (70 de 89) de los pacientes con artritis reumatoide y en el 16,4% (37 de 225) de los pacientes del grupo control. La especificidad obtenida fue del 83,6%. El área bajo las curvas de rendimiento diagnóstico sólo presentó una ligera diferencia ($AUC_{\text{anti-peptido cíclico citrulinado}} = 0,891$ vs $AUC_{\text{factor reumatoide}} = 0,873$).

Tabla II. Variación de la especificidad y del área bajo la curva de rendimiento diagnóstico en función del grupo empleado como control.

Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado: Valor discriminante de 50 unidades			
	Sensibilidad diagnóstica (%)	Especificidad diagnóstica (%)	Area bajo curva (AUC)
Pacientes sin poliartritis (n=273)	70,8	98,9	0,90
Total pacientes (n=314)	70,8	94,2	0,87
Total pacientes* (n=314)	72	96,4	0,89

* Tras haber llevado a cabo la reevaluación.

Tabla III. Resultado de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y del factor reumatoide en los pacientes con artritis reumatoide y en los grupos control.

	Anti-CCP + (> 50 U)	FR + (> 14 UI/mL)
Pacientes con artritis reumatoide	64	70
Poliartritis	11	14
Artritis indiferenciadas	7	7
Otras enfermedades reumáticas	4	7
Donantes de sangre	1	1
Transaminasas elevadas	1	6
ANA positivo	1	8
Enfermedades infecciosas	0	8
Especificidad	94%	84%
Especificidad*	96%	85%

Anti-CCP + : anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado positivo

FR + : factor reumatoide positivo

* Esta nueva especificidad es la que se obtiene tras la reevaluación de los casos, habiéndose excluido 4 de las artritis indiferenciadas y pasándolas al grupo de artritis reumatoide.

Al comparar los resultados obtenidos para los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y los obtenidos para el factor reumatoide isotipo IgM con el objeto de ver qué sensibilidad y qué especificidad se alcanzaba con cada uno de ellos se pudo comprobar que el factor reumatoide isotipo IgM mostró una mayor sensibilidad (79% vs 72%) y una menor especificidad (84% vs 94%) que los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (tabla III).

Dentro del grupo de pacientes con artritis reumatoide se encontró un total de 19 seronegativas, en 5 de ellas se pudo comprobar la presencia de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, lo que representa el 26% de las artritis reumatoide seronegativas.

También se analizó de que manera se verían afectados estas magnitudes si los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y el factor reumatoide isotipo IgM fueran combinados en aquellos pacientes que presentan un solo marcador de estos dos positivo así como en los pacientes con ambos marcadores positivos. Cuando se ensayaron juntos ambos anticuerpos, la especificidad para los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado se incrementó del 94% al 96% (o bien, del 96% al 98% tras llevar a cabo la reevaluación) (tabla IV).

En este estudio no se ha encontrado ningún tipo de correlación entre los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y el factor reumatoide ($r = 0,35$; $P > 0,05$).

Tabla IV. Sensibilidad y especificidad de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y factor reumatoide isotipo IgM, solos y combinados, en pacientes con uno de los dos anticuerpos presente, y en pacientes con ambos anticuerpos.

	Sensibilidad %	Especificidad %
Anti-CCP	72	94-96
IgM-FR	79	84
Anti-CCP o IgM-FR	84	85
Anti-CCP e IgM-FR	66	96-98

Anti-CCP : anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado

IgM-FR : factor reumatoide isotipo IgM

DISCUSIÓN

La experiencia clínica de los últimos años ha puesto de manifiesto que la intervención terapéutica temprana en la evolución de la artritis reumatoide permite un mejor control de ésta produciéndose, en consecuencia, un menor daño articular. Sin embargo, el tratamiento antirreumático que emplea fármacos de segunda generación posee importantes efectos secundarios, por lo que es necesario una adecuada selección de los pacientes a tratar (24-29).

Desde que en 1987 el Colegio Americano de Reumatología propusiera una serie de criterios para la clasificación de la artritis reumatoide (3), éstos han sido utilizados de forma rutinaria para llevar a cabo el diagnóstico de la artritis reumatoide de inicio. Sin embargo, la capacidad diagnóstica de estos criterios en la artritis reumatoide de inicio no parece ser muy óptima debido a la falta de criterios de referencia claramente definidos y establecidos (18, 30).

Por todo ello, Visser et al. (31) han propuesto una serie de nuevos criterios diagnósticos en términos de evolución de artritis que pueden ser más relevantes en el diagnóstico inicial de la artritis reumatoide. Estos nuevos criterios podrían incluir la medida de otras magnitudes serológicas.

De todos los marcadores serológicos específicos estudiados hasta el presente [incluyendo los anticuerpos antiproteínas citrulinadas, los anticuerpos anti-keratina (AKA), los anticuerpos anti-filagrina (AFA)] los que parecen tener más probabilidad de éxito son los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

La síntesis de los péptidos cíclicos citrulinados (13) y el desarrollo de diferentes métodos de enzimoimmunoanálisis para la determinación de éstos ha permitido dar un paso en el diagnóstico de la artritis reumatoide. En el presente estudio se

ha obtenido una especificidad para el anti-peptido cíclico citrulinado del 96% frente al 85% encontrada para el factor reumatoide. La mayor diferencia se puede observar en el grupo de falsos positivos para el factor reumatoide, compuestos por pacientes con las aminotransferasas elevadas, los ANA positivos y las enfermedades infecciosas. En el total de este grupo, la especificidad encontrada para los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado fue del 98% mientras que para el factor reumatoide fue del 78%.

Al comparar la sensibilidad obtenida con cada uno de estas magnitudes en sueros de pacientes con artritis reumatoide se pudo comprobar que el factor reumatoide presenta mayor sensibilidad que los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado (79% vs 72%), datos similares a los encontrados por otros autores (13, 22).

La continua mejora de los antígenos utilizados en los enzimoanálisis por las distintas casas comerciales explica el aumento importante de la sensibilidad diagnóstica de los nuevos métodos de medida, obteniéndose resultados más cercanos a la sensibilidad diagnóstica del factor reumatoide y manteniendo una elevada especificidad (16, 17, 22).

Otro de los puntos a discutir es el valor diagnóstico de estos nuevos anticuerpos en la artritis reumatoide de inicio. Así, en este estudio se ha podido comprobar que cuatro pacientes clasificados inicialmente dentro del grupo de las poliartrosis como artritis indiferenciadas, que presentaban valores altos de anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado, fueron reevaluados en su segunda visita al reumatólogo y diagnosticados de artritis reumatoide, momento en el cual sí cumplían las reglas del Colegio Americano de Reumatología. Los datos de la especificidad diagnóstica varían al tener en cuenta esta reevaluación, pasando del 94,2% al 96,4%.

Es de suponer que alguna más de las poliartrosis diagnosticadas inicialmente como no artritis reumatoide puedan llegar a serlo en el futuro. Este hecho sería el gran valor diagnóstico de los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado en las artritis reumatoide de reciente inicio (17). Esto es un aspecto muy importante a tener en cuenta ya que el diagnóstico precoz de la artritis reumatoide puede modificar en gran medida las estrategias terapéuticas, eligiendo así el tratamiento farmacológico más adecuado que permita retrasar el daño articular lo máximo posible (32-34).

Otro aspecto interesante del estudio ha sido evaluar qué resultados se obtienen cuando anti-peptido cíclico citrulinado y factor reumatoide son empleados de forma conjunta. Se ha podido comprobar que la mayor especificidad (98%) se consigue con la combinación de estos dos marcadores, hallazgo similar a los encontrados por otros autores (16, 20, 35).

En conclusión, parece ser que la determinación de los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado pueden ser de interés en el diagnóstico de la artritis reumatoide; sin embargo, es necesario confirmar este hallazgo mediante más estudios de tipo prospectivo y multicéntricos que incluyan el seguimiento a largo plazo de cohortes de pacientes sin artritis, con artritis reumatoide de inicio reciente y con artritis reumatoide con y sin anti-peptido cíclico citrulinado. Los resultados permitirán establecer el verdadero valor pronóstico de los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado positivos, tanto en pacientes aparentemente sanos como en aquellos con artritis reumatoide que puedan evolucionar a enfermedad erosiva articular.

Por tanto, sería útil que la medida de los anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado se generalice en los laboratorios clí-

nicos, siendo para ello fundamental disponer de inmunoanálisis comerciales estandarizados y fácilmente automatizables que hagan posible su amplia utilización como una magnitud de diagnóstico de la artritis reumatoide.

Correspondencia:
Carmen Valladares Gómez
Servicio de Análisis Clínicos
(Laboratorio Central)
Complejo Hospitalario
«San Millán-San Pedro»
Avda. Autonomía De La Rioja, 3
26004 Logroño (La Rioja)
c.valladares@euskalnet.net

BIBLIOGRAFÍA

- Morrow J, Nelson L, Watts R, Isenberg D. Autoimmune rheumatic disease, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999: 104-146.
- Kirwan JR, Quilty B prognostic criteria in rheumatoid arthritis: can we predict which patients will require specific anti-rheumatoid treatment?. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15 Suppl 17: 515-525.
- 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; 31:315-324.
- Borque L, Linares M, Seco ML, Bellod L, Rus A. Influencia del antígeno en la medida de los factores reumatoides. *Quim Clin* 2001; 20: 47-52.
- Smolen JS. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: van Venrooij WJ, Maini RN, editors. *Manual of biological markers of disease*. Dordrecht (The Netherlands): Kluwer Academic Publishers; 1996. p. C1.1/1-18.
- Visser H, Gelinck LBS, Kampfraath AH, Breedveld C, Hazes JMW. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assay in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 157-161.
- Hassfeld W, Steiner G, Graninger W, Witzmann G, Schweitzer H, Smolen JS. Autoantibody to the nuclear antigen RA33; a marker for early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 199-203.
- Lackner KJ, Schlosser U, Lang B, Schmitz G. Autoantibodies against human calpastatin in rheumatoid arthritis: epitope mapping and analysis of patient sera. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1164-1171.
- van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002; 4: 87-93.
- Nienhuis RLF, Mandema EA. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 302-305.
- Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979; 2: 97-99.
- Palosuo T, Lukka M, Alenius H, Kalkkinen N, Aho K, Kurki P, Heikkilä R, Nykanen M, von Essen R. Purification of filaggrin from human epidermis and measurement of antifilaggrin autoantibodies in sera from patients with rheumatoid arthritis by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 294-302.
- Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHJ, van de Putte LBA, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273-281.
- Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995; 95: 2672-2679.
- Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, Simon M, Senshu T, Masson-Bessiere C, Jolivet-Reynaud C, Jolivet M, Serre G. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999; 162: 585-594.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-163.
- Kroot E, de Jong BAW, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FHJ, van 't Hof M, et al. The prognostic value of the anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-1835.

18. 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.
19. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, Steiner G, Rosen A, Zhang C, Menard HA, Zhou ZJ, Palosuo T, Van Venrooij WJ, Wilder RL, Klippel JH, Schumacher HR Jr, El-Gabalawy HS. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2: 236-243.
20. Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2074-2076.
21. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, Nicaise-Roland P, Sibilia J, Combe B. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-126.
22. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 809-814.
23. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristics (ROC) plots: a fundamental valuation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1992; 39: 561-577.
24. Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995; 22: 2208-2213.
25. Van der Heide A, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Heurkens Ah, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 699-707.
26. Symmons DPM, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25: 1072-1077.
27. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 22-29.
28. Buckland-Wright JC, Clarke GS, Chikanza IC, Grahame R. Quantitative microfocal radiography detects changes in erosion area in patients with early rheumatoid arthritis treated with mycocrisine. *J Rheumatol* 1993; 20: 243-247.
29. Munro R, Hampson R, McEntegart A, Thomson EA, Madhok R, Cappel H. Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 88-93.
30. Valenstein PN. Evaluating diagnostic tests with imperfect standards. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 252-258.
31. Visser H, Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose Rheumatoid Arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-365.
32. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-318.
33. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-1593.
34. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602.
35. Bizarro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001; 47: 1089-1093.