



DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

Antonio Fernández Suárez y María Jesús Llorente Alonso.

Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir, Área de Biotecnología, Hospital Alto Guadalquivir, Andújar (Jaén) y Laboratorio de Bioquímica, Sección de Inmunoproteínas, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid.

Comisión de Enfermedades Inmunológicas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC).

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 0.5 % de la población española, preferentemente a mujeres en una proporción de 3 a 1, y que incrementa su prevalencia con la edad, con un pico entre los 40 y los 65 años. De etiología desconocida, causa la destrucción de la membrana sinovial, deteriorando las articulaciones de forma progresiva, lo que conlleva una incapacidad funcional significativa, alteración de la calidad de vida a largo plazo y un aumento de la mortalidad. Se caracteriza por una inflamación articular crónica y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible afectación sistémica extra-articular en cualquier momento de la evolución. Se considera una enfermedad autoinmune sistémica en la que la autoinmunidad juega un papel fundamental tanto en su progresión como en su cronicidad. Sus manifestaciones clínicas muestran gran heterogeneidad, desde formas leves hasta procesos que incapacitan gravemente al paciente, pudiendo también desarrollarse en períodos de tiempo muy diversos. El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión clínica mediante la supresión del proceso inflamatorio. La instauración temprana de un tratamiento adecuado mejora el desenlace de la enfermedad, lo cual hace imprescindible asegurar su diagnóstico precoz.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios de clasificación para el diagnóstico de la AR establecidos por la ACR (*American College of Rheumatology*) en 1987 eran: 1, rigidez matutina de más de 1 hora; 2, artritis en ≥ 3 articulaciones; 3, artritis en las articulaciones de las manos; 4, artritis simétrica; 5, nódulos reumatoides; 6, factor reumatoide (FR) positivo; 7, alteraciones radiológicas compatibles. Los criterios del 1 al 4 debían estar presentes ininterrumpidamente durante un mínimo de 6 semanas. Los criterios 2, 3 y 4 deben ser objetivados por un médico. Se confirmaba el diagnóstico

si se cumplían 4 de los 7 criterios. Estos criterios se comportaban bien en pacientes con AR de larga evolución (sensibilidad 91 % y especificidad 89 %), pero resultaban de poca utilidad en el diagnóstico precoz debido a que los criterios del 1 al 4 eran poco específicos en las fases previas y tempranas de la enfermedad (sensibilidad 57 % y especificidad 77 % para AR de inicio con menos de 2 años de evolución). Por este motivo, en 2010, se impulsó una colaboración ACR-EULAR (*European League Against Rheumatism*) que estableció nuevos criterios que permitieron identificar, entre pacientes con sinovitis inflamatoria indiferenciada, los que tienen alto riesgo de enfermedad persistente y/o erosiva. Estos criterios se resumen en la tabla 1. Como una de las principales novedades se incluyeron los anticuerpos anti-péptido/proteína citrulinados (ACPA), no presentes en los de 1987 (Figura1).

	Puntuación
La población diana corresponde a pacientes que presentan al menos una articulación con sinovitis, que no puede ser explicada por otra enfermedad.	
Criterios para la clasificación de la AR (basado en un algoritmo de puntuación que se obtiene de la suma de las categorías A-D; una puntuación $\geq 6/10$ es necesaria para confirmar la AR).	
A. Articulaciones afectadas	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes ¹	1
1-3 articulaciones pequeñas ² (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña ³)	5
B. Serología (es necesario al menos 1 resultado para esta clasificación)	
Factor reumatoide negativo y ACPA negativo	0
Factor reumatoide positivo o ACPA positivo	2
Factor reumatoide positivo fuerte o ACPA positivo fuerte ⁴	3
C. Reactantes de fase aguda (es necesario al menos 1 resultado para esta clasificación)	
Proteína C reactiva normal y velocidad de sedimentación globular normal	0
Proteína C reactiva anormal y velocidad de sedimentación globular anormal ⁵	1
D. Duración de los síntomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Los pacientes con una puntuación $< 6/10$, que no han podido confirmar su AR, deben de ser reevaluados en el tiempo, ya que podrían cumplir los criterios en el futuro.	

¹Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

²Articulaciones pequeñas: articulaciones metacarpofalángicas, articulaciones interfalángicas proximales, de la segunda a la quinta articulación metatarsfalángicas, articulaciones interfalángicas del pulgar y las muñecas.

³Puede incluir otras articulaciones no descritas (por ejemplo, temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

⁴Negativo se refiere a los valores que son menores o iguales al límite superior del valor de referencia del laboratorio y del ensayo; positivo se refiere a los valores que son más altos que el valor de referencia, pero 3 veces menores que el límite superior del valor de referencia; positivo fuerte se refiere a los valores que son 3 veces mayores que el valor de referencia superior del laboratorio y del ensayo. Cuando el factor reumatoide sea cualitativo (positivo o negativo), un positivo puntuará como 2.

⁵Determinado por los estándares locales de cada laboratorio.

Tabla 1. Criterios de 2010 del American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism para la clasificación de la artritis reumatoide (AR).

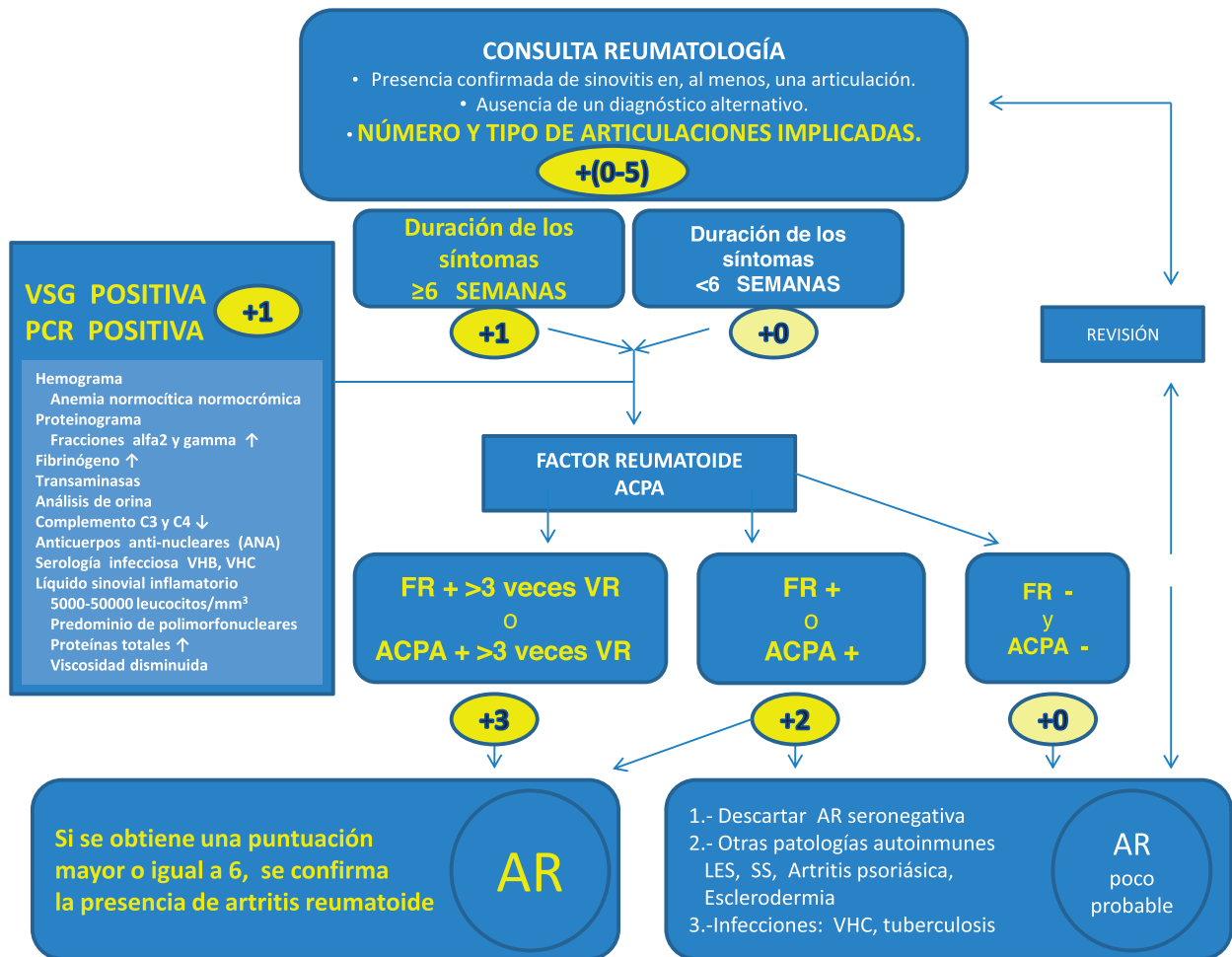


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la artritis reumatoide utilizando los criterios ACR/EULAR 2010, en el que se representa la importancia de las pruebas bioquímicas. En amarillo se muestran los criterios considerados, y dentro de los círculos aparece la puntuación asignada en cada caso. El resto de pruebas de laboratorio indicadas en blanco no contribuyen a los criterios ni a la puntuación.

MARCADORES BIOQUÍMICOS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA AR

Los principales marcadores biológicos de utilidad clínica en pacientes con AR son el FR, los ACPA, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), tanto para el diagnóstico como para la ayuda en la evaluación de la actividad de la enfermedad que permita predecir los resultados funcionales y radiológicos.

REACTANTES DE FASE AGUDA: VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR Y PROTEÍNA C REACTIVA

Los reactantes de fase aguda, como la VSG y la PCR, son útiles en el seguimiento de la actividad de la enfermedad. Son marcadores inespecíficos, pero que sin embargo permiten distinguir enfermedades inflamatorias como la AR, de los trastornos no inflamatorios que cursan con síntomas músculo-esqueléticos (como por ejemplo, la artrosis o la fibromialgia).

Velocidad de sedimentación globular

La VSG depende de la concentración de fibrinógeno y puede ser influenciada por el tamaño, forma y número de los hematíes, así como por otros constituyentes del plasma como las inmunoglobulinas. Un valor elevado de VSG en un paciente con AR de inicio reciente es predictivo de un gran daño radiológico en las articulaciones, a pesar del tratamiento convencional con drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDs). Además, los valores de VSG correlacionan tanto con la actividad como con la severidad de la enfermedad y pueden ser útiles de cara a monitorizar la respuesta al tratamiento.

Proteína C reactiva

La elevación conjunta de VSG y PCR indica con alta probabilidad futuro daño radiológico y progresión de la AR; esto no sucede con valores elevados de sólo PCR.

FACTOR REUMATOIDE (FR)

El diagnóstico de la AR por parte del laboratorio clínico ha estado ligado clásicamente a la determinación del factor reumatoide, descrito en 1940. Con una prevalencia en la AR del 70 % al 90 %, es el marcador más ampliamente utilizado, a pesar de su falta de especificidad (Tabla 2). Las principales entidades clínicas que se asocian a una alta prevalencia del FR son el síndrome de Sjögren (SS) (60-80 %), y las crioglobulinemias mixtas tipo II y III, con frecuencia también asociadas a infección por virus de hepatitis C. Mientras que los pacientes con AR y la mayoría de pacientes con SS presentan elevaciones sostenidas del FR policlonal, los pacientes con enfermedad linfoproliferativa y crioglobulinemia mixta de tipo II, así como un pequeño porcentaje de pacientes con SS pueden tener FR monoclonal circulando en sangre. Por último, el FR se muestra positivo en un 10 % de individuos sanos, debiendo además considerar el hecho que la prevalencia de la positividad del RF aumenta con la edad.

En cuanto a los aspectos diagnósticos y pronósticos, el FR más utilizado con finalidad clínica es el de isotipo IgM, pero diversos estudios han sugerido que un incremento combinado del FR IgM y del FR IgA se encuentra casi exclusivamente en la AR. La presencia de FR es predictiva de un curso clínico más agresivo y destructivo. La presencia de otros autoanticuerpos (APCA incluidos) también indica un curso más agresivo, como se verá posteriormente. EL FR fluctúa con la actividad de la enfermedad, aunque pueden persistir valores elevados en pacientes con remisión inducida por el tratamiento.

Enfermedad	FR positivos (%)
Artritis	
Artritis reumatoide	60-80
Artritis idiopática juvenil	15
Artritis psoriásica	<15
Enfermedades autoinmunes sistémicas	
Síndrome de Sjögren primario	70
Lupus eritematoso sistémico (LES)	30
Enfermedad mixta del tejido conectivo	25
Polimiositis/Dermatomiositis	20
Esclerosis sistémica	20
Infecciones	
<i>Bacterianas</i>	
Endocarditis subaguda bacteriana	40
Tuberculosis	15
Sífilis (primaria-terciaria)	8-37
<i>Víricas</i>	
Hepatitis infecciosa (A, B, C)	25
EBV y CMV	20
Coxsackie B	15
Herpesvirus	10-15
Dengue	10
VIH	10-20
Sarampión	8-15
Parvovirus	10
Rubeola	15
Parásitos	
Enfermedad de Chagas	15-25
Malaria	15-18
Oncocercosis	10
Toxoplasmosis	10-12
Otras enfermedades	
Crioglobulinemia	70
Cirrosis hepática	25
Macroglobulinemia de Waldenström	30
Enfermedad pulmonar intersticial	25

Tabla 2. Prevalencia del FR en diversas enfermedades reumáticas y no reumáticas.

AUTOANTICUERPOS ANTICITRULINA

Los anticuerpos anticitrulina configuran una gran familia y aportan una buena sensibilidad y una especificidad excelente.

Anticuerpos anti-factor perinuclear (APF)

Fueron descritos por primera vez en 1964 por Mandema y Nienhuis bajo la denominación de "Anticuerpos anti-factor perinuclear", en inglés "Antiperinuclear factor o APF". Los anticuerpos anti-factor perinuclear aparecían hasta en el 90 % de los pacientes con AR establecida, mostrando una especificidad global que oscilaba del 73 al 99 %.

Anticuerpos anti-queratina (AKA)

En 1979 se describieron mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre sustrato de esófago de rata, los anticuerpos anti-queratina (AKA), observándose un patrón característico de líneas paralelas en la capa córnea del esófago. Los AKA en pacientes con AR presentaban una sensibilidad del 36 al 59 % con una especificidad del 88 al 99 %. A pesar de su elevada especificidad para la AR, estos anticuerpos y los APF nunca fueron ampliamente utilizados debido a la dificultad de estandarización de los sustratos y a la posible variabilidad en la interpretación y valoración de los patrones de IFI.

Anticuerpos anti-filagrina (AFA)

En 1993 se identificó que el antígeno diana de los AKA era la filagrina, o la "filament aggregating protein", con citrulinas en sustitución de argininas. Estudios posteriores demostraron que los APF, AKA, y antifilagrina tenían prácticamente la misma especificidad antigénica, ya que el antígeno diana de los APF es la profilagrina, molécula precursora de la filagrina.

Anticuerpos anti-citrulina (ACA)

En 1999 se descubrió que las anteriores especificidades de anticuerpo reconocen secuencias peptídicas que contienen residuos citrulinados. De hecho, parte de las argininas de estas proteínas diana pasan a ser citrulinas mediante la acción del enzima peptidilarginina deiminasa (PAD) que hidroliza el grupo NH₂ de la arginina y lo sustituye por un grupo oxígeno, eliminándose la carga positiva.

Anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (CCP)

Más recientemente, a raíz de estudios con péptidos sintéticos que incluyen una o varias citrulinas, se identificó un péptido cíclico citrulinado (CCP con el que se confeccionó el primer ensayo de ELISA "CCP de 1^a generación") que cambió el panorama del diagnóstico de la AR debido a la muy buena sensibilidad y excelente especificidad de los resultados. Posteriormente, han ido apareciendo nuevas generaciones de ensayos "CCP", y otros antígenos diana como por ejemplo la vimentina citrulinada (o antígeno Sa).

En la actualidad, el término ACPA (anti-citrullinated peptide antibodies) ha reemplazado al de anticuerpos anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptides). Los métodos de ELISA que determinan los ACPA suelen utilizar péptidos cíclicos citrulinados seleccionados que aumentan la capacidad de detección del procedimiento y mejoran su eficacia diagnóstica.

El marcador serológico ideal para el diagnóstico de la AR debería ser capaz de distinguir esta patología de otros tipos de artritis y enfermedades reumáticas que presentan síntomas similares a la AR, es decir poseer una elevada especificidad. La mayoría de los trabajos publicados muestran una elevada especificidad para este test (Tabla 3). Un metanálisis de 86 estudios encontró que el *likelihood ratio* (LR) positivo de los anti-CCP es mayor que el del FR IgM para detectar

pacientes con AR (12,5 vs. 4,9). La sensibilidad fue similar para ambos test; por el contrario, los anti-CCP eran más específicos [95 % (94-97 %)] que el FR [85 % (82-88 %)]. También se señalaba en este estudio que los anti-CCP pueden predecir mejor la enfermedad erosiva.

Enfermedad	Aggarwal y cols. (2009)		Bizzaro (2007)		Mireau y Genth (2006)		Avouac y cols. (2006)	
	n	% positivos	n	% positivos	n	% positivos	n	% positivos
Artritis psoriásica	1343	8.6	1003	6.5	381	8.0	424	8.0
Lupus eritematoso sistémico	1078	7.8	1448	4.3	817	6.0	567	9.0
Síndrome de Sjögren	609	5.7	915	3.3	625	5.0	521	5.0
Espondiloartropatías	431	2.3	459	3.4	161	2.0	181	3.0
Esclerodermia	380	6.8	342	3.5	317	6.0	-	-
Artritis idiopática juvenil	169	7.7	519	5.4	696	6.0	-	-
Vasculitis	107	4.7	245	2.0	74	4.0	67	1.0
Polimiositis/Dermatomiositis	75	0.0	201	0.0	195	2.0	-	-
Polimialgia reumática	146	0.0	252	5.6	109	2.0	49	0.0
Osteoartritis	182	2.2	387	2.9	178	5.0	-	-
Fibromialgia	74	2.7	10	0.0	-	-	-	-
Enfermedad tiroidea autoinmune	-	-	93	1.1	86	1.0	-	-
Enfermedad mixta del tejido conectivo	-	-	94	2.1	-	-	-	-
Síndrome antifosfolípido	-	-	11	0.0	-	-	-	-
Hepatitis C	258	3.5	588	1.2	679	2.0	219	3.0
Tuberculosis	96	34.3	-	-	-	-	-	-
Cáncer	-	-	52	0.0	-	-	-	-
Sujetos sanos	-	-	4905	0.6	3949	0.5	1561	0.4

Tabla 3. Prevalencias de los ACPA (CCP2) en presencia de otras enfermedades reumáticas y no reumáticas obtenidas de revisiones sistemáticas.

Se ha formulado la hipótesis que algunas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, la AR o la diabetes mellitus tipo 1, evolucionan en tres fases; la inicial se define como una predisposición a factores de riesgo genéticos (tipo HLA-DR); la segunda fase se caracteriza por la autorreactividad (producción de autoanticuerpos) que podría desencadenarse por factores ambientales; la tercera es el comienzo de la enfermedad clínica y la aparición de los síntomas. Varios estudios han mostrado que los ACPA se detectan en fases muy tempranas de la enfermedad, incluso hasta 15 años antes de la aparición de los síntomas clínicos, por lo que su detección puede ser previa a la del FR. Esto nos permitiría identificar los pacientes con AR antes de que comience la sinovitis destructiva.

Utilidad Diagnóstica de los ACPA

Las siguientes son algunas de las características útiles de la determinación de los ACPA:

- La sensibilidad de las pruebas de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para

anticuerpos anti-CCP/ACPA es similar a la de las pruebas de FR IgM (67–69 %), pero la especificidad es mayor (95 vs. 85 %).

- Entre los pacientes con AR, los anticuerpos anti-CCP/ACPA pueden predecir la enfermedad erosiva más eficazmente que el FR.
- La determinación conjunta de ACPA y el FR IgM es el mejor método para excluir o confirmar el diagnóstico de la AR en pacientes con poliartritis de reciente aparición.
- En la fase inicial de la AR, los ACPA pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial, de SS primario o LES. También puede ser útil para identificar a aquellos pacientes con AR de corta evolución que están en mayor riesgo de daño articular progresivo.
- Entre los pacientes con principios de oligo o poliartritis, los ACPA tienen valor predictivo en el subgrupo de FR IgM negativo, pero sólo dan positivo en un pequeño porcentaje de pacientes.
- A diferencia del FR, los ACPA rara vez están presentes en el suero de pacientes con infecciones por VHC.

Valor clínico, pronóstico y de respuesta al tratamiento de los ACPA

- La determinación de los ACPA en asociación con factores genéticos y ambientales en el inicio de la enfermedad puede utilizarse como una medida compleja de la evolución y pronóstico de la AR.
- La producción de los ACPA se ha asociado a factores genéticos, como el epítipo compartido HLA-DRB1, el polimorfismo PTPN22, así como con hábitos de vida entre los que destaca el tabaquismo.
- La presencia de ACPA en sujetos sanos [odds ratio (OR), 25] y en pacientes con poliartritis indiferenciada de inicio (OR 28) predice con alta probabilidad el futuro desarrollo de AR. La presencia conjunta de los ACPA positivos con el epítipo compartido eleva el riesgo de desarrollar la enfermedad significativamente (OR 67).
- Diversos estudios señalan que la medición seriada de los ACPA no aporta información relevante en la monitorización del tratamiento, ya que su concentración permanece constante. Por ello, una vez confirmados los resultados para el diagnóstico no debería repetirse la determinación. La seroconversión es infrecuente, excepto en pacientes que presentan títulos bajos, que puede deberse a la variabilidad de los ensayos.

OTROS AUTOANTICUERPOS PRESENTES EN LA AR

En general, la utilidad en el diagnóstico y en el pronóstico de otros autoanticuerpos en la AR es escasa. Los pacientes con AR pueden presentar muchas otras especificidades de autoanticuerpos que no son específicas de la enfermedad, como son los anticuerpos anti-nucleares

(ANA, entre un 14-28 %), anticuerpos anti-cartílago como los anticuerpos anti-colágeno tipo II, anticuerpos anti-cardiolipina, anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), anti-glucosa-6-fosfato isomerasa y anti-calpastatina.

Cabe mencionar la especificidad A2/RA-33, proteína A2, componente del complejo de ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNP-A2), implicado en el procesamiento y transporte del ARN mensajero. En AR, estos autoanticuerpos se detectan en 1/3 de los pacientes (30 a 40 %), pero también se detectan en un 20-30 % de los pacientes con LES, y en un 40 % de pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo, por lo que no son específicos.

Es importante destacar también la posible inducción de anticuerpos anti-DNA nativo (o de doble cadena), que son muy raros en la AR, pero que pueden aparecer tras el tratamiento con anti-TNF α .

OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE LABORATORIO

- Los niveles del complemento en el suero en pacientes con AR son usualmente normales, excepto en los casos de vasculitis. La vasculitis se asocia con inmunocomplejos circulantes del FR.
- Anemia por enfermedad crónica, aunque normalmente la hemoglobina suele ser mayor de 9.0 g/dL en pacientes con AR activa.
- Trombocitosis. Las plaquetas también son reactantes de fase aguda, y sus niveles se elevan en una variedad de condiciones inflamatorias.
- Leucocitosis. La leucocitosis puede ser una manifestación de la artritis reumatoide activa, pero infecciones o el tratamiento con glucocorticoides también pueden ser responsables de este hallazgo.
- Hipoalbuminemia por un aumento del catabolismo de la albúmina. Sin embargo, las concentraciones de albúmina sérica no se correlacionan bien con otras medidas de actividad de la enfermedad en este estado.
- En el proteinograma aparecen elevaciones de las fracciones alfa-2 y gammaglobulinas, siendo estas últimas de carácter policlonal.
- El fluido sinovial inflamatorio. El examen del líquido sinovial muestra una discreta leucocitosis con predominio de células polimorfonucleares, la glucosa baja, niveles bajos de complemento (C3 y C4) y niveles de proteínas próximos a los séricos; el recuento celular total es el parámetro más importante.

FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

Aunque no se usen en la práctica clínica diaria, determinados factores genéticos y ambientales

se asocian al riesgo de padecer AR. Los factores genéticos más relevantes son el epítipo compartido (EC) de la cadena β de la molécula HLA-DR; en particular algunos subtipos de HLA-DRB1*01, *04 y *10 que codifican una secuencia conservada de aminoácidos (QKRAA, QRRAA, o RRRAA) en las posiciones 70-74 en la 3^a región hipervariable (HVR3) de la cadena β (que corresponde al exón 2 del gen DRB1). Por otra parte, también se asocia a AR el polimorfismo de un solo nucleótido del gen PTPN22 1858 que codifica la tirosin-fosfatasa Lyp de los linfocitos.

TRATAMIENTO

Actualmente se recomienda que el tratamiento se inicie lo antes posible, especialmente en los pacientes a riesgo de desarrollar una AR erosiva, para evitar las lesiones articulares que se producen en los primeros años, concepto conocido como “ventana terapéutica de oportunidad”; por este motivo el diagnóstico precoz es fundamental.

El modelo de tratamiento “progresivo” se ha sustituido por uno más enérgico. El arsenal terapéutico abarca los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoesteroides, y drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) no biológicas (antipalúdicos, sales de oro, metotrexate, citotóxicos/inmunodepresores) y biológicas (terapias con anti-citoquinas, como los anti-TNF α).

Las recomendaciones para el tratamiento de la ACR de 2008 con DMARDs identifican cuatro indicadores principales de pronóstico adverso:

- Limitación funcional
- Enfermedad extra-articular
- FR o ACPA positivos
- Erosiones óseas documentadas radiológicamente

Las estrategias de tratamiento están ligadas a la monitorización de la actividad de la enfermedad y los efectos adversos. Intervenciones no farmacéuticas como el ejercicio dinámico, la terapia ocupacional y la hidroterapia se pueden aplicar a pacientes con artritis de inicio reciente, junto a la terapia elegida.

BIBLIOGRAFÍA

Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1472-83.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.

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.

Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845-51.

Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R, et al. Analytical and diagnostic characteristics of 11 2nd- and 3rd-generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins. *Clin Chem* 2007;53:1527-33.

Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1736-43.

Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, et al. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 2008;26:651-75.

Listing J, Rau R, Müller B, et al. HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Berlin Collaborating Rheumatological Study Group. *J Rheumatol* 2000;27:2100-9.

Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:196-201.

Lundström E, Kälberg H, Smolnikova M, et al. Opposing effects of HLA-DRB1*13 alleles on the risk of developing anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 2009;60:924-30.

Mierau R, Genth E. Diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis, with special emphasis on laboratory analysis. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:138-43.

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.

Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:345-51.

Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. 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.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Diciembre 2012 (recibido para publicación junio 2012)