

Anticuerpos antipéptico citruliniano en pacientes con Artritis Reumatoide. Hospital Vicente Corral Moscoso. Facultad de Ciencias Médicas. Cuenca. 2008.

DR. ESTEBAN PACHECO*, DR. JAVIER JARA*, DRA. MARÍA VERÓNICA PACHECO* Y DR. SERGIO GUEVARA**.

* Médicos Generales. Facultad de Ciencias Médicas, **Profesor de Reumatología de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca

RESUMEN

Objetivo: determinar la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antipéptico citruliniano frente al factor reumatoide para el diagnóstico de pacientes con artritis reumatoide del Hospital Vicente Corral Moscoso de 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. Se realizó las pruebas factor reumatoide y el anti péptido cíclico citrulinado y se confrontó 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 realizada por la técnica ELISA, presentó 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 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 presento una sensibilidad 53,3% y especificidad del 70%, valor predictivo positivo 64% y valor predictivo negativo 60%.

Conclusión: Los anti-péptido cíclico citrulinado presentaron mayor especificidad que el factor reumatoide, la sensibilidad obtenida fue similar en ambas pruebas.

Palabras clave: Sensibilidad y especificidad, citrulina/sangre, Anticuerpos anti-CCP, Artritis reumatoide/diagnóstico (AR), Valor predictivo de las pruebas, pacientes (VPP) y VPN),

ANTIPÉPTICO CITRULIANO ANTIBODIES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, VICENTE CORRAL MOSCOSO HOSPITAL, CUENCA 2008

SUMMARY

Objective: To determine the sensibility and specificity of the anti-péptico citruliniano antibodies versus rheumatoid factor in the diagnosis of patients with rheumatoid arthritis in the Vicente Corral Moscoso Hospital.

Methods: Two groups, 30 patients with rheumatoid arthritis according to American College of Rheumatology criteria and 30 control patients were established. They assisted the Vicente Corral Moscoso Hospital's Rheumatologic Department from January to May 2008. The laboratory tests were carried out and the results were confronted. The statistic analysis included specificity, sensibility, negative and positive predictor values.

Results: The determination of anti-citrulline antibodies ELISA second generation show a 53,3% of sensibility, 83,3% of specificity, positive predictor value of 76,19 % and a negative predictor value of 64,10%; to third generation the sensibility was 50%, specificity 86,67%, positive predictor value of 78,95% and a negative predictor value of 63,41 % and the Rheumatoid Factor IgM sensibility 53,3%, specificity 70%, positive predictor value 64% and negative predictor value 60%.

Conclusion: anti-citrulline antibodies ELISA have a better specificity than Rheumatoid Factor; the sensibility was the same in both tests.

Key words: Anti-CCP antibodies, sensitivity and specificity, citrulline/blood, Rheumatoid Arthritis / diagnosis (AR), predictive value of tests, patients (PPV) and NPV

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular autoinmune, inflamatoria, crónica que se caracteriza por presentar títulos de autoanticuerpos en plasma ^(1,2), aunque se ha detectado numerosas especificidades de anticuerpos, sin embargo, el factor reumatoide (FR) auto-anticuerpos que se ligan a la porción Fc de Inmunoglobulinas de clase IgG, han sido utilizados como prueba principal de diagnóstico y, de hecho, es criterio de clasificación de la AR ⁽³⁾. El FR tiene una sensibilidad 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), mediante estudios que demuestran mayor sensibilidad y especificidad ^(4,5). En investigaciones del grupo de Medellín refieren sensibilidad del 94% y especificidad del 92% ⁽⁶⁾.

Aunque se han reportado anticuerpos anti-CCP en 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 van del 52,8% y 100% respectivamente ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

Los anti-CCP tienen un interés diagnóstico para la AR en nuestra población, aunque su utilidad en el seguimiento clínico es limitada, constituye el resultado de la respuesta autoinmune específica generada contra citrulinado en la membrana sinovial de los pacientes con AR ⁽¹⁶⁾. Por la importancia de este hecho realizamos esta investigación con base 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.

DISEÑO METODOLÓGICO

Es un estudio observacional de diagnóstico y validación de pruebas. 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%, error del 5%. Participan 2 grupos, cada uno conformado por 30 pacientes, el primer grupo de control sin la AR y el segundo, pacientes con diagnóstico de AR, identificados en la consulta externa de Reumatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. La muestra fue obtenida por asignación observada. Criterios de Inclusión: los casos son pacientes que cumplieron los criterios de diagnóstico para AR del Colegio Americano de Reumatología ACR de 1987 ⁽³⁾. Los controles, sin artritis reumatoide, son personas mayores de 20 años de edad. Criterios de exclusión para casos y controles: pacientes que presentaron otra enfermedad reumática, mujeres embarazadas, granulomatosis, infecciones crónicas, hepatitis, sarcoidosis, endocarditis bacteriana subaguda, y otras enfermedades que podrían alterar la interpretación de los resultados. La determinación de anticuerpos anti-CCP se

realizó mediante ELISA, utilizando el estuche de Quanta lite (Inova Diagnostics Inc.). Los resultados se expresaron 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. La determinación del FR IgM se analizó mediante ELISA (Diamedix-USA), según las instrucciones de la casa distribuidora. Los valores inferiores a 16 UI se consideraron negativos y superiores a 20 UI positivos. En el análisis estadístico se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo.

RESULTADOS

Identificación de pacientes que cumplen con criterios de Artritis Reumatoide de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología y determinación de controles.

TABLA 1

LÍNEA DE BASE DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA. HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2008.			
VARIABLES	CASOS	CONTROLES	P
Edad	54 ± 11 años	57 ± 24 años	0,49*
Sexo (Femenino/ Masculino)	29/1	27/3	0,3*
Ocupación (Manual/Intelectual)	15/15	19/11	0,21*
Edad promedio (Diagnóstico de AR)	47 años		
Tiempo promedio de enfermedad	7 años		

Elaboración: Autores.

Fuente: Base de datos.

Se estudiaron a un total de 60 pacientes que acudieron a consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso; luego de revisar la historia clínica y realizar el examen físico se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que cumplieron los criterios del Colegio Americano de Reumatología, 29 mujeres (96,6%) y 1 hombre (3,3%), con edad promedio de 54 años ± 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.

Determinación de valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo de cada prueba.

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON VALORES POSITIVOS Y NEGATIVOS DE FACTOR REUMATOIDE (FR) Y CRITERIOS DE REFERENCIA. HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2008.			
VERDADERO DIAGNÓSTICO AR		CRITERIOS DE REFERENCIA	
FR	CASOS	CONTROLES	TOTAL
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. HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2008.			
VARIABLES	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.

La sensibilidad de la prueba para FR IgM fue 53,33%, la especificidad de 70%, valor predictivo positivo de 64% y valor predictivo negativo de 60%, tomando como punto de corte en la población estudiada valores de positividad mayores de 20 U.

TABLA 4

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON VALORES POSITIVOS Y NEGATIVOS DE ANTI CCP2 Y CRITERIOS DE REFERENCIA. HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO. 2008			
VERDADERO DIAGNÓSTICO AR		CRITERIOS DE REFERENCIA	
ANTI-CCP2	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
Positivo	16	5	21
Negativo	14	25	39
Total	30	30	60

Elaboración: Autores.

Fuente: Base de datos.

TABLA 5

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN DEL ANTI CCP2. HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2008.			
VARIABLES	VALOR	95% I.C.	
		LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Sensibilidad	53,33%	34,64%	71,20%
Especificidad	83,33%	64,55%	93,70%
Valor predictivo positivo	76,19%	52,45%	90,88%
Valor predictivo negativo	64,10%	47,15%	78,32%

Elaboración: Autores.

Fuente: Base de datos.

La sensibilidad de la prueba para anticuerpos anti-CCP2 fue 53,33%, especificidad del 83,33%, valor predictivo positivo del 76,19% y valor predictivo negativo del 64,10%, tomando como punto de corte en la población estudiada valores de positividad mayores de 20 U.

TABLA 6

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON VALORES POSITIVOS Y NEGATIVOS DE ANTI CCP3 Y CRITERIOS DE REFERENCIA. HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2008.			
VERDADERO DIAGNÓSTICO AR CRITERIOS DE REFERENCIA			
ANTI-CCP3	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. HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2008.			
VARIABLES	VALOR	I.C. DEL 95%	
		LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Sensibilidad	50,00%	31,68%	68,32%
Especificidad	86,67%	68,36%	95,64%
Valor predictivo positivo	78,95%	53,90%	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 50%, especificidad del 86,67%,

valor predictivo positivo del 78,95 % y 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 Bas S 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 podemos 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 ayudan a complementar la información de tal manera que para FR positivo 64% de los pacientes se confirmaría la presencia de AR mientras que en los que dio resultado 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 resultado negativo, 63,41% son efectivamente sanos.

CONCLUSIÓN

Los anti CCP2 y CCP 3 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farreras, R. Medicina Interna. 14ta. ed. Madrid. Elsevier. 2000. p 1158-1163.
2. Molina, J. y col. Fundamentos de Medicina Reumatología. 5ta. ed. Medellín: Ed. Presencia. 2002. p 133-151.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mc Shane DJ, et al. The American Rheumatism Assotiation, 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. N 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. Medellín. Quebecor. p 169-186. 2006.
7. Fernandez-Suares A, Reneses S, Wichmann I, Criado R, Nunez 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 autoanticuerpos 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. p. 845-849. 2007.
16. Luz, A. Valores de referencia de los anticuerpos anti-citrulina Ig G, 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.