

UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS CONTRA EL PÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO EN EL SEGUIMIENTO DE LA ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

UTILITY OF ANTI-CCP IN MONITORING ACTIVITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

José Salas Siado¹, Érika Padilla Martínez², Carlos Tejada Pérez², Alfonso Suárez Rodríguez²

RESUMEN

Antecedentes: Los anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) han sido descritos en la artritis reumatoide y son los más específicos para el diagnóstico de esta enfermedad. Sin embargo, los resultados en cuanto a su utilidad en el seguimiento y la respuesta al tratamiento han sido contradictorios.

Objetivo: Determinar la utilidad de los anti-CCP en el seguimiento de la actividad de la artritis reumatoide y la prevalencia de estos en pacientes dependiendo del tipo de terapia a la cual estuviesen expuestos.

Materiales y métodos: Estudio de evaluación de prueba diagnóstica, realizado en pacientes del servicio de consulta externa de la Institución Prestadora de Servicios Investigación Médica del Atlántico (IMA), en Barranquilla, Colombia. Muestreo no probabilístico intencional, que incluyó 39 pacientes que cumplían los criterios de clasificación de la artritis reumatoide, a los cuales se evaluó la sensibilidad, la especificidad, y los valores predictivos de los anti-CCP para el seguimiento de la actividad de la enfermedad, usando como estándar de oro el DAS 28.

Resultados: Los anti-CCP tuvieron una sensibilidad de 57%, especificidad de 25%, valor predictivo positivo de 86% y valor predictivo negativo de 6%, al momento de establecer actividad y remisión.

Conclusión: Los anticuerpos anti-CCP son una prueba diagnóstica útil para predecir actividad de la enfermedad, pero, tiene limitaciones al momento de establecer los estados de remisión.

Palabras clave: Artritis reumatoide, Anticuerpo anti péptido citrulinado cíclico, DAS 28.

ABSTRACT

Background: Antibodies against cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) have been described in rheumatoid arthritis and are the most specific for the diagnosis of this disease. However, the results in terms of their usefulness in monitoring treatment have been mixed.

Objective: Determining the usefulness of anti-CCP in monitoring the activity of rheumatoid arthritis and the prevalence of these patients depending on the type of therapy at which they were exposed.

Materials and methods: Study of diagnostic test evaluation, conducted to patients in outpatient unit of the Atlantic Medical Research services provider institution, in Barranquilla, Colombia. Intentional non-probability sampling, which included 39 patients who met the criteria for classification of rheumatoid arthritis to which we evaluated the sensitivity, specificity, and predictive values of anti-CCP for the monitoring of disease activity using as gold standard the DAS 28.

Results: The anti-CCP had a sensitivity of 57%, specificity 25%, positive predictive value 86% and negative predictive value of 6%, when establishing activity and remission.

Conclusion: Anti-CCP antibodies are a useful diagnostic test to predict disease activity, but it has limitations when setting the states of remission.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Antibody anti cyclic citrullinated peptide, DAS 28.

Recibido: Julio 25 de 2012

Aceptado: Octubre 12 de 2012

1 Médico Internista, Reumatólogo, IPS Investigación Médica del Atlántico (IMA), Reumacaribe. jsiado@unilibrebaq.edu.co

2 Residente Medicina Interna III año, Universidad Libre Seccional Barranquilla; Hospital Universitario E.S.E. CARI Alta Complejidad, Barranquilla. teper202@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter autoinmune y de etiología desconocida, con compromiso articular y extra articular. Afecta al tejido sinovial el cual presenta características de destrucción local que invaden y dañan a las estructuras de la articulación, resultando en la pérdida de la función, lo que ocasiona discapacidad en los pacientes (1). No existe en la actualidad un único examen que permita evaluar la condición general del paciente, estimar la actividad de la enfermedad y así hacer consideraciones terapéuticas o de un determinado pronóstico; pero la clinimetría se ha constituido en una herramienta útil para medir el impacto de esta patología sobre la salud de los pacientes (2). Sin embargo, tiene sus limitaciones: son cuestionarios muy extensos, lo que en ocasiones lleva a sesgo de la información por el corto tiempo de atención durante la consulta (15 minutos), además de otros factores como las diferencias culturales, los trastornos visuales, y el analfabetismo que pueden generar dificultades en la interpretación de los datos (2-4).

Los autoanticuerpos tienen un importante valor diagnóstico en la AR. La asociación entre la presencia de autoanticuerpos en contra del péptido citrulinado cíclico y la respuesta al tratamiento es controversial. Queda aún por establecer si estos anticuerpos juegan algún papel en el seguimiento de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Los estudios no han demostrado aún una correlación clara entre títulos de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y marcadores clásicos de inflamación o respuesta clínica a tratamiento. En el año 2004 Mikuls *et al.* publicaron un estudio cuyo objetivo era evaluar la asociación de la respuesta al tratamiento y la duración de la enfermedad, con los cambios en los niveles del factor reu-

matoide (FR) y los niveles de anticuerpos anti-CCP en pacientes con AR. No se demostró asociación entre el tratamiento con la disminución de los niveles de anticuerpos anti-CCP (5). En el año 2011, Henrique *et al.* presentaron un estudio que valoró prospectivamente una cohorte de pacientes con artritis reumatoide temprana con el fin de determinar la asociación entre marcadores serológicos (FR, anti-CCP), con la ocurrencia de remisión clínica. Se les calculó el DAS 28 (disease activity score 28) y se les practicaron pruebas serológicas (ELISA) para FR (IgM, IgG, e IgA), anti-CCP (CCP2, CCP3 y CCP 3,1) y anti-SA. No hubo asociación entre la presencia de autoanticuerpos en la evaluación inicial y en el análisis serial con el porcentaje de la remisión clínica durante el seguimiento (6). Miriovsky *et al.* publicaron en el año 2010 los resultados de una investigación que concluyó que las altas concentraciones de anti-CCP estuvieron asociadas con incremento en la actividad de la enfermedad (7).

Teniendo en cuenta que las herramientas hasta ahora disponibles en el seguimiento de los pacientes con AR poseen dificultades de aplicación en la práctica clínica, las cuales pueden reducir su validez, confiabilidad y sensibilidad al cambio; y dado que los anticuerpos anti-CCP son marcadores muy específicos en el diagnóstico de AR, el objetivo general de esta investigación fue evaluar si en pacientes con este diagnóstico, los anticuerpos anti-CCP pueden ser útiles en el seguimiento de la actividad de esta enfermedad tomando como prueba de referencia el DAS 28. En tanto que los objetivos específicos fueron: medir en pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de AR el grado de actividad de la enfermedad mediante el DAS 28, y analizar el comportamiento de los anticuerpos anti-CCP de acuerdo con la edad, el DAS 28 y el tipo de terapia administrada (Convencional, terapia biológica, aliviadores).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de evaluación de prueba diagnóstica, en el que se valoró la utilidad de los anti-CCP en el seguimiento de la actividad de la AR, tomando como Estándar de oro el DAS 28. Los pacientes que participaron en el estudio pertenecían al servicio de consulta externa de la Institución Prestadora de Servicios IMA, en Barranquilla, Colombia; y la investigación contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Libre Seccional Barranquilla. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado de participación en el estudio antes de ser examinados. Se evaluaron 39 pacientes que cumplían los criterios de clasificación de la AR; de los cuales 23 estaban recibiendo el tratamiento estandarizado para AR a base de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS), dos con terapia biológica, nueve con DMARDS más terapia biológica, cuatro con medicamentos aliviadores y uno sin tratamiento. La edad promedio fue 58 años y hubo predominancia del sexo femenino: 32 mujeres (82%) y 7 hombres (18%). Los criterios de inclusión de la investigación fueron: edad ≥ 18 años, cumplir con los criterios de clasificación de la American College of Rheumatology (ACR), 1987/2010 para AR; que estuviesen en tratamiento estandarizado para AR, ya fuese con DMARDS, terapia biológica, terapia combinada (DMARS más terapia biológica) o con fármacos aliviadores (AINES o corticoides). En tanto que los criterios de exclusión fueron: edad <18 años y el tener diagnóstico de artritis indiferenciada con sospecha de AR.

El tipo de muestreo que se realizó fue no probabilístico intencional o de conveniencia, debido a que la accesibilidad a los pacientes con el diagnóstico de AR fue compleja y se sujetó al deseo que estos tenían de participar en el estudio.

Valoración clínica de los pacientes y cálculos del DAS 28

En un laboratorio clínico privado (Falab), ubicado en las instalaciones del Hospital Universitario CARI E.S.E. de Barranquilla, Colombia, fue donde se citaron los pacientes para su evaluación clínica mediante conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas, autoevaluación de su estado general por escala visual análoga (VAS); y se tomaron y procesaron las muestras séricas (VSG y Anti-CCP). Se anotó además el tratamiento que recibían. Todos estos datos fueron registrados en un formulario prediseñado para tal fin. Finalmente se le calculó del DAS 28-VSG mediante las calculadoras que existen en Internet para este *score*, y de esta manera se estableció el nivel de actividad de la enfermedad en cada paciente. De acuerdo con su nivel de actividad, la AR se clasificó como: remisión DAS 28 $<2,6$, actividad baja (DAS28 $\leq 3,2$), actividad moderada (DAS28 $>3,2 \leq 5,1$) o actividad alta (DAS28 $> 5,1$).

Determinación de los Anti-CCP

Se realizó detección de anticuerpos anti-CCP3 (tercera generación) mediante ELISA. Se usaron dos tipos de estuche, Quanta Lite (Inova Diagnostics Inc., San Diego, CA, USA) e IMTEC-HUMAN (Berlín, Alemania). Los resultados se expresaron en unidades internacionales (UI) y se clasificaron de acuerdo con los títulos de la prueba, definidos por la curva de calibración y por las instrucciones de la casa comercial, así:

- Para Quanta Lite (Inova Diagnostics Inc., San Diego, CA, USA) negativo, si era menor de 30 UI; levemente positivo, entre 30 y 39 UI; moderadamente positivo, entre 40 y 59 UI, y fuertemente positivos cuando eran mayores de 60 UI.
- Para IMTEC-HUMAN (Berlín, Alemania) positivo, si era mayor de 25 UI y negativo si era menor o igual a este valor.

Análisis estadístico

Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, y los valores predictivos de los anti-CCP para el seguimiento de la actividad de la AR tomando como estándar de oro el DAS 28; y se midió la significancia estadística utilizando el chi-cuadrado de Yates.

RESULTADOS

Se incluyeron 39 pacientes con AR los cuales fueron evaluados con el DAS 28 (Estándar de oro) para determinar la presencia o ausencia de actividad (Remisión) de la enfermedad. El puntaje promedio del DAS 28 fue 4,66. Determinando la eficacia de los anticuerpos anti-CCP y su poder discriminatorio, se estableció que estos tienen una sensibilidad de 57% y una especificidad de 25% para detectar actividad y remisión respectivamente (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo con la presencia o ausencia de anti-CCP y de actividad o remisión de la enfermedad

		Pacientes con Artritis Reumatoide		
		Actividad	Remisión	
Títulos Anti-CCP	Positivo	20	3	Positivos: 23
	Negativo	15	1	Negativos: 16
		Total: 35	Total: 4	Total: 39

Fuente: Base datos del proyecto

Se calculó para nuestro interés en la práctica clínica el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de los anti-CCP en la valoración de la actividad y remisión de la AR. El VPP fue 0,87 (87%), y el VPN fue 0,06 (6%), reflejando que un resultado positivo en un paciente con AR tiene una alta probabilidad de establecer verdaderamente la actividad de la enfermedad, pero no es útil en predecir la remisión (Tabla 2).

Significancia estadística. Se utilizó el Chi cuadrado

Tabla 2. Resultados de la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en la determinación de la actividad y remisión de la AR

	Valores estimados
Sensibilidad	0,57
Especificidad	0,25
VP+	0,87
VP-	0,06
VP+: Valor predictivo positivo, VP-: Valor predictivo negativo	

Fuente: Base datos del proyecto

de Yates corregido para medir la significancia estadística, debido a que en algunas casillas de las tablas de 2x2 se encontraron valores inferiores a 5. El valor calculado fue 0,64. No hubo significancia estadística debido a que este valor fue inferior a 3,84.

En la Tabla 3 se resumen los resultados de las características evidenciadas al comparar las diferentes variables.

La prevalencia de anticuerpos anti-CCP positivo fue más alta en el grupo de pacientes con edades entre 18 y 70 años (43,6%), aunque hubo una proporción ligeramente inferior de anti-CCP negativo en estas edades (35,9%).

Tabla 3. Prevalencia de los anti-CCP según las diferentes variables analizadas

		Anti CCP +	Anti CCP-
EDAD	>18-70 años	17(43,6%)	14(35,9%)
	>70 años	6(15,4%)	2(5,1%)
	<2,6 remisión	3(7,7%)	1(2,6%)
DAS 28	2,6-3,2 baja	2(5%)	0
	>3,2- ≤5,1 media	12(30,8%)	3(7,7%)
	>5,1 alta	6(15,4%)	12(30,8%)
Tratamiento con Dmards		13(33,3%)	10(25,6%)
Tratamiento con terapia biológica		2(5,1%)	0
Tratamiento con Dmards más biológico		7(20%)	2(5,1%)
Tratamiento con aliviadores		1(2,6%)	3(7,7%)

Fuente: Base datos del proyecto

Los anti-CCP positivos fueron más prevalentes en el grupo con actividad intermedia de la enfermedad (DAS 28 > 3,2 y ≤ 5,1) y paradójicamente los anti-CCP negativos fueron más altos en el grupo con actividad severa de la enfermedad (DAS 28 > 5,1).

En relación a la terapia, los subgrupos a analizar no fueron homogéneos en cuanto al número de pacientes, por lo tanto, es complejo establecer conclusiones a partir de comparaciones en sus respectivas prevalencias.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la sensibilidad (57%) y la especificidad (25%) de los Anticuerpos anti-CCP no muestran el poder discriminatorio suficiente para detectar pacientes en actividad y en remisión de la enfermedad, si los comparamos con el DAS 28 (Estándar de oro). No obstante, tienen valor predictivo positivo (0,87), lo que significa que en un paciente con AR el resultado positivo de la prueba tiene una alta probabilidad de que el paciente esté en actividad. Lo contrario ocurre con el valor predictivo negativo (0,06) en el que se muestra que esta prueba tiene una baja probabilidad para predecir remisión en pacientes con AR.

La asociación entre los anti-CCP y la aparición de la remisión es controversial. Los posibles factores que expliquen la variación en los resultados en la literatura incluyen diferencias en poblaciones de estudio y diferentes criterios de remisión.

En este sentido nuestros hallazgos están de acuerdo con los de Verschueren *et al.* (8), siguieron a 89 pacientes con AR temprana (menos de un año de síntomas) durante un año y no encontraron ningun-

na relación entre la presencia o ausencia de anticuerpos anti-CCP (CCP2) y la aparición de remisión clínica. Serdaroflu *et al.* (9), también encontraron que no existía asociación entre los anti-CCP (CCP2) y la aparición de remisión clínica. Gossec *et al.* (10), que evaluó a 191 pacientes con AR temprana (menos de un año de la enfermedad) durante cinco años, no encontró relación alguna entre los anti-CCP negativos (CCP2) y la aparición de la remisión en el tercer año del seguimiento. Boire *et al.* (11), valoraron 165 pacientes consecutivos con AR temprana (menos de un año de los acontecimientos) que fueron seguidos durante 30 meses y no encontró ninguna relación entre la presencia o la ausencia de anticuerpos anti-CCP (CCP2) y la ocurrencia de remisión (DAS 28 < 2,6).

En cuanto al valor predictivo positivo de esta prueba nuestros hallazgos son similares a los de Mirivsky *et al.* (7), quienes evaluaron en 826 hombres con AR establecida (más de un año de aparición de los síntomas) seguidos durante 2,6 años, la asociación de las concentraciones séricas de anticuerpos anti-CCP y FR con la futura actividad de la enfermedad. Las altas concentraciones de anti-CCP estuvieron asociadas con incremento en la actividad de la enfermedad. Karifi mar *et al.* (12), llevaron a cabo un estudio de corte transversal que valoró en 90 pacientes la relación existente entre los títulos de anticuerpos anti-CCP1 y el DAS 28, encontrando una correlación moderada entre los mismos.

Cabe señalar que estos estudios fueron realizados con diferentes generaciones de los anti-CCP –primera y segunda generación principalmente– y el presente estudio se hizo con anti-CCP de tercera generación, situación que limita la comparación e interpretación de los resultados.

Sin embargo, los resultados de nuestro estudio no tuvieron significancia estadística (0,64 calculado mediante el Chi-cuadrado de Yates corregido), lo que indica que estos pueden ser explicados por el azar.

En conclusión los anticuerpos anti-CCP son una prueba diagnóstica útil para predecir actividad de la enfermedad, pero, tiene limitaciones al momento de establecer los estados de remisión. En este sentido no sería una prueba propicia para realizar seguimiento de los pacientes con AR si se utiliza en forma aislada a la valoración clínica. No obstante, los resultados de este estudio no tuvieron significancia estadística, lo que puede ser explicado por el tamaño de la muestra, la cual fue a conveniencia.

Recomendamos a futuros estudios similares una muestra poblacional probabilística de mayor tamaño, con el fin de disminuir los efectos del azar en los resultados, y utilizar resultados cuantitativos de la prueba que se correlacionen con el nivel de actividad de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores dan su agradecimiento a la Institución Prestadora de Servicios IMA de Barranquilla, Colombia; al Hospital Universitario CARI E.S.E. de Barranquilla, Colombia y al laboratorio Clínico Fa-lab, por la colaboración logística, brindada para la ejecución del proyecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olivares E, Hernández D, Núñez-Álvarez C, Cabiedes J. Proteínas citrulinadas en la Artritis Reumatoide. *Reumatología clínica*. 2011; 7(1):68-71.

2. Caballero UC. *Clinimetría en Reumatología*. En: Molina LJ, Molina RJ, editores. *Reumatología fundamentos de medicina*. Medellín: Cib; 2012.
3. Pincus T. Are patient questionnaire scores as "scientific" as laboratory tests for rheumatology clinical care. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010; 68(2):130-9.
4. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. Patient Questionnaires in Rheumatoid Arthritis: Advantages and Limitations as a Quantitative Standardized Scientific Medical. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 68(2):8-17.
5. Mikuls, T, Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM. Association of Rheumatoid Arthritis Treatment Response and Disease Duration With Declines in Serum Levels of IgM Rheumatoid Factor and Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:3776-82.
6. Henrique L, Dos Santos L, Freire J, Alves I, Burlingame R, Ménard H, et al. The presence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and rheumatoid factor on patients with rheumatoid arthritis (RA) does not interfere with the chance of clinical remission in a follow-up of 3 years. *Rheumatol Int*. 2011; 32(12):3807-12.
7. Miriofsky B, Michaud K, Thiele GM, O'Dell JR, Cannon GW, Kerr G. Anti-CCP antibody and rheumatoid factor concentrations predict greater disease activity in men with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(7):1292-7.
8. Verschuere P, Esselens G, Westhovens R. Predictors of remission, normalized physical function, and changes in the working situation during follow-up of patients with early rheumatoid arthritis: an observational study. *Scand J Rheumatol*. 2009; 38(3):166-72.

9. Serdaroflu M, Çakırbay H, Değer H, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008; 28:965-70.
10. Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibila J, Meyer O. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(6):1-6.
11. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes A, Liang P, Niyonsenga T, Zhou Z, 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.* 2004; 7(3):1-12.
12. Karifi mar M, Salesi M, Farajzdegan Z. The association of anti-CCP1 antibodies with disease activity score 28 (DAS-28) in rheumatoid arthritis. [serie en Internet]. *Ady Biomed Res.* 2012 [citado oct 1 2012]; 1: 30-1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC35070301>