



DETERMINACION DEL PEPTIDO CICLICO CITRULINADO COMO
MARCADOR DIAGNOSTICO EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE

Andres Eduardo Zuñiga Vera

Facultad de Ciencias Medicas
Universidad Catolica de Santiago de Guayaquil



http://www.uib.es/catedra_iberamericana



Número 16
Colección Veracruz

**DETERMINACION DEL PEPTIDO CICLICO CITRULINADO COMO
MARCADOR DIAGNOSTICO EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE**

Andres Eduardo Zuñiga Vera

Facultad de Ciencias Medicas
Universidad Catolica de Santiago de Guayaquil



http://www.uib.es/catedra_iberamericana



Depósito Legal:

ISBN: 978-84-936357-0-1
Depósito Legal: PM-2765-2008

Ediciones de la Fundació Càtedra Iberoamericana
Cra de Valldemossa, Km 7.5
07122 Palma de Mallorca

© del texto y de la edición: Fundació Càtedra Iberoamericana



http://www.uib.es/catedra_iberamericana



INDICE GENERAL

	pg.
I. INTRODUCCION.....	1
II. ARTRITIS REUMATOIDE.....	2
1. Generalidades.....	2
2. Introducción.....	2
3. Patogénesis.....	3
4. Cuadro clínico.....	5
i. Diagnóstico.....	5
ii. Características de laboratorio.....	7
A. Factor reumatoide.....	7
B. Pruebas Coadyuvantes	9
iii. Manifestaciones articulares generales.....	9
iv. Manifestaciones articulares específicas.....	10
v. Manifestaciones extra articulares.....	11
5. Tratamiento.....	12
III. PEPTIDO CICLICO CITRULINADO.....	15
1. Introducción.....	15
2. Historia y utilidad clínica.....	15
3. Su relación con otras enfermedades.....	17
4. Su valor como marcador de severidad.....	18
5. Efecto del tratamiento en valores del PCC.....	18
IV. METODOLOGIA.....	20
1. Hipótesis.....	20
2. Justificación.....	20
3. Planteamiento del problema.....	20
4. Propósitos y objetivos.....	20
i. Generales.....	20
ii. Específicos.....	20
5. Diseño del estudio.....	20
i. Variables.....	20
ii. Sujetos de estudios.....	20
6. Procedimientos.....	21
V. RESULTADOS.....	23
VI. CONCLUSIONES.....	37
VII. DISCUCION.....	38
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	39
IX. ANEXOS	



I. INTRODUCCIÓN

La medicina si bien es arte, también es ciencia. La atención a cada paciente debe estar fundamentada en el conocimiento, el cual parte de datos objetivos recopilados a través de la historia, en relación al cuadro clínico, diagnóstico, clasificación, tratamiento y pronóstico de las enfermedades. Todo esto asegura al médico el proporcionar la mejor atención posibles a cada persona que acuda en busca de su ayuda. Los términos “medicina basada en la evidencia” y “medicina preventiva” se están posicionando como los criterios básicos del manejo de la medicina a inicios de este siglo.

Con mayor poder va creciendo la necesidad de realizar un diagnóstico temprano y certero en la enfermedades existentes. Estos conceptos quisiera aplicarlos para la artritis reumatoide, una enfermedad aún diagnosticada con criterios de la medicina de finales del siglo pasado.

El diagnóstico de la artritis reumatoide es eminentemente clínico, los auxiliares diagnóstico son de suma importancia carecen precisión o dan un diagnóstico tardío. Si bien hay criterios que ayudan al diagnóstico, para hacerlo de manera temprana, aún se fundamenta en la experiencia. Desde hace más de medio siglo se ha utilizado el factor reumatoide como ayuda en el diagnóstico de esta enfermedad, si bien su especificidad no es muy alta.¹

El diagnóstico y tratamiento precoz y a veces agresivo, de esta enfermedad, previene la casi inevitable deformidad articular que a su vez lleva a la invalidez, que sumado con otros factores propios de la enfermedad y el tratamiento, disminuyen la calidad de vida de estos pacientes. Pero es muy difícil con las herramientas actuales, llegar a este objetivo.

Durante años se conocía que los anticuerpos antiqueratina estaban presentes en el suero de los pacientes con artritis reumatoide. Recientemente se descubrió que reconocían un epítipo de citrulina.² Los anticuerpos Ig G contra un péptido sintético con citrulina conocido como péptido cíclico citrulinado (PCC) han probado ser superiores que el factor reumatoide o los anticuerpos antiqueratina para diferenciar la artritis reumatoide de otras enfermedades autoinmunes.³ La sensibilidad con este procedimiento se considera en 76% y la especificidad en 99%.

Este marco teórico de la tesis “Determinación del péptido cíclico citrulinado como marcador diagnóstico en pacientes con artritis reumatoide”, busca dar algunos conceptos acerca de esta prueba y enfermedad, previo a la descripción de los resultados de la misma.

II. ARTRITIS REUMATOIDE

1. GENERALIDADES

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, cuya prevalencia en Estados Unidos es de 10 en 1,000 habitantes (1%), y la relación es de 2.5 mayor en mujeres, que hombres.⁴ Suele ser crónica y afecta con frecuencia a las pequeñas articulaciones, pero también puede tener manifestaciones extra articulares, especialmente en las presentaciones severas. Los pacientes con esta enfermedad tienen disminución del tiempo de expectativa de vida en relación a la población en general, por ejemplo, la supervivencia a los 5 años de diagnóstico, de los pacientes con enfermedad más severa llega entre 40% - 60%, una expectativa de vida similar a los pacientes con enfermedad coronario de 3 vasos o a la de la enfermedad de Hodgkin estadio 4.⁵ El diagnóstico y tratamiento precoz y a veces agresivo, de esta enfermedad, podría prevenir la casi inevitable deformidad articular que a su vez lleva a la invalidez, cerca de un tercio de los pacientes con artritis reumatoide



llega a la incapacidad física ⁶ que sumado con otros factores propios de la enfermedad y el tratamiento, disminuyen la calidad de vida de estos pacientes.

2. INTRODUCCIÓN

Al ser esta una enfermedad autoinmune, es necesario hablar un poco del sistema inmune. Este funciona básicamente que reconociendo los antígenos propios del cuerpo, y desconociendo los extraños, destruyéndolos. En el caso de las enfermedades autoinmunes, este sistema de defensa se encuentra alterado, causando la destrucción de los propios antígenos, que según el tipo de enfermedad, pueden ser tales como corazón, células sanguíneas, etc. El caso de las enfermedades reumáticas, suele atacar tarde o temprano, de una u otra forma, las articulaciones.

Una de los mecanismos de acción del sistema inmune, es la inflamación. Esta facilita los procesos de reclutamiento de células de defensa como los leucocitos al sitio del cuerpo donde son necesarios. Pero no siempre la inflamación es beneficiosa, casos como la alergia, aterosclerosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o los procesos autoinmunes, estados de inflamación crónica, que originan la enfermedad del órgano u órganos afectados.

El proceso inflamatorio suele ser bien regulado, comprendiendo mediadores que inician y mantienen la inflamación, y los que finalizan el proceso. En estados de inflamación crónica, hay un desbalance entre ambos mediadores, lo que permite que la inflamación se encuentre sin control, que causa daño celular. El caso de la artritis reumatoide, el daño se manifiesta como la destrucción del cartílago y el hueso. ⁷

Estos mediadores son conocidos como quimiocinas. Las quimiocinas y sus receptores son conocidos ahora por su papel como parte crucial en dirigir el movimiento de células mononucleares a través del cuerpo, produciendo la respuesta inmune adaptativa y contribuyendo a la patogénesis de una variedad de enfermedades. ⁸ Por esta razón, los estudios clínicos acerca de los antagonistas de receptores de quimiocinas para el tratamiento de patologías inflamatorias han en los últimos años.

3. PATOGÉNESIS

La patogénesis de la artritis reumatoide sigue en estudio, la información obtenida de modelos animales experimentales, observaciones clínicas de los pacientes y aplicación de diversos fármacos, aún no es concluyente, pero ha servido para tratar de entender esta enfermedad a nivel molecular y tratarla con nuevos medicamentos, cada vez más selectivos, con menos efectos adversos, pero que siguen si curar totalmente la enfermedad. Su causa, es desconocida, pero se cree que el riesgo de su desarrollo se debe a una susceptibilidad genética a factores ambientales.

La afectación principal de la artritis reumatoide es su afectación articular, la membrana sinovial de estos pacientes se caracteriza por hiperplasia, vascularidad aumentada e infiltrado de células inflamatorias, principalmente linfocitos T CD4+, los cuales son el principal organizador de las repuestas inmunes mediadas por células. ⁷ En estudios genéticos, la artritis reumatoide está fuertemente ligada a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II HLADRB1*0404 y DRB1*0401. ^{8,9} Las únicas células del cuerpo que expresan antígenos MHC clase II son las células presentadoras de antígenos constitutivas. Su principal función es presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4+, lo que sugiere fuertemente que la artritis reumatoide es causada por antígenos artritogénico no identificado. El antígeno pudiera ser cualquier antígeno exógeno, como proteínas virales, o una proteína endógena. Recientemente, un número de antígenos endógenos



posibles han sido identificados, como por ejemplo, la glicoproteína 39 del cartílago humano, la proteína ligadora de cadena pesada y la proteína citrulinada.⁷

Linfocitos T CD4+ activados estimulan a monocitos, macrófagos y fibroblasto sinoviales para elaborar las citocinas interleucina-1, interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF α), y para secretar metaloproteinasas.¹⁰ Las tres primeras, son claves en dirigir la inflamación en la artritis reumatoide. Estos linfocitos activados también estimulan a los linfocitos B para producir inmunoglobulinas, incluyendo el factor reumatoide. Su rol patogénico es desconocido, pero puede deberse a la activación del complemento a través de la formación de complejos inmunes. También estos linfocitos T CD4+ activados expresan ligandos de osteoprotegerina, que estimula la osteoclastogénesis. Este modelos de linfocitos T activados causa daño articular en modelos animales de artritis reumatoide.¹¹

Los macrófagos, linfocitos y fibroblastos activados así como sus productos, podrían estimular la angiogénesis, lo que explicaría la vascularidad aumentada en la membrana sinovial en esta enfermedad. Sus células endoteliales, se encuentran activadas y expresan moléculas que promueven el reclutamiento de células inflamatorias a la articulación. Este proceso se potencia por la liberación de quimiocinas como la interleucina-8 por células inflamatorias en la articulación.⁷

El factor de necrosis tumoral α y la interleucina-1 se encuentra en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide¹², y se ha observado que su concentración es alta en el suero y líquido sinovial en pacientes con enfermedad activa.^{13,14}

Estas citocinas son potentes estimulante de fibroblastos, osteoclastos y condrocitos que liberan metaloproteinasas, que destruye la matriz de los tejidos, el desarrollo de los osteoclastos sería el responsables de la degradación ósea que se observa en la enfermedad. Su papel en el desarrollo de la enfermedad articular reumática, especialmente el del TNF α , se ha observado en modelos experimentales animales¹⁵ y su inhibición mediante anticuerpo monoclonales o proteínas de fusión^{16,17} ha llevado al uso de nuevos fármacos que ya están aprobados como el infliximab y el etanercept.

Aparte de las citocinas mencionadas anteriormente, también se encuentra presente en esta enfermedad el factor reumatoide, este es una inmunoglobulina (Ig) M policlonal, un autoanticuerpo contra la porción Fc de la IgG, que al unirse ambas, forman inmunocomplejos. Generalmente este aparece tempranamente en curso de la enfermedad en el suero, y puede ser demostrada en aproximadamente 85% a 90% de los pacientes dentro de un año. Como está ligado el factor reumatoide a la enfermedad es desconocido, pero altos niveles de mismo se correlacionan con enfermedad más severa.^{18,19} La severidad aumentada podría ser resultado de la inflamación potenciada por el depósito de complejos inmunes y la activación del complemento o simplemente reflejar una respuesta autoinmune más vigorosa.²⁰

Es necesario aclarar que la migración de células inmunes y liberación de citocinas en sitios de inflamación es un fenómeno común e inespecífico, es característico de esta enfermedad pero no es específico de la misma ni del tejido sinovial, pues esto se observa en otras condiciones.²¹

4. CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la artritis reumatoide varía no solo entre los pacientes, sino que a lo largo de la evolución de la enfermedad en un mismo paciente. La forma más frecuente de inicio es el desarrollo insidioso de síntomas en un periodo de varias semanas. También puede ocurrir un inicio agudo explosivo poliarticular en



unos cuantos días, pero la artritis monoarticular como manifestación inicial es bastante rara. La presentación inicial carece a menudo de la simetría característica que se observa al progresar la enfermedad a un estado más crónico.²²

I. Diagnóstico

El diagnóstico en las primeras semanas es esencialmente de exclusión, aunque la sinovitis simétrica estéril con hallazgos sexológicos típicos sugiere fuertemente AR. La evidencia radiográfica de erosiones se hace aparente sólo después de que la enfermedad ha estado presente varios meses o más de un año.

El Colegio Americano de Reumatología ha establecido criterios de diagnóstico de AR²³, pero su principal función es definir parámetros que identifiquen a pacientes con un diagnóstico de AR, para que poder clasificarlo y así entrar a estudios clínicos, pero aún sigue siendo necesario un criterio clínico aplicado individualmente a cada paciente para poder establecer el diagnóstico.

Tabla No.1 Criterios de clasificación de artritis reumatoide

1. Rigidez matutina	Rigidez matutina en y alrededor de las articulación, de 1 hora de duración por lo menos antes de la máxima mejoría
2. Artritis de tres o más áreas articulares	Por lo menos tres áreas articulares han tenido simultáneamente aumento de volumen de tejidos blandos o líquido (no solo crecimiento óseo) observadas por un médico. Las 14 posibles áreas son articulaciones IFP; MCF, carpo, codo, rodilla, tobillo y MTF derechas o izquierdas
3. Artritis de las articulaciones de las manos	Por lo menos un área aumentada de volumen (como se definió antes) en una articulación del carpo, MCF o IFP,
4. Artritis simétrica	Afección simultánea de las misma áreas articulares (como se definió en 2 en ambos lados del cuerpo), la afección bilateral de IFP, MCF o MTF as aceptable sin absoluta simetría,
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencia óseas o superficies extensoras, o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico
6. Factor reumatoide sérico	Demostración de cantidades anormales de factor reumatoide sérico por cualquier método en que el resultado ha sido positivo en menos de 5% de sujetos normales
7. Cambios radiográfico	Cambios radiográfico típicos de artritis reumatoide en las radiografías AP de la mano y carpo, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea inequívoca localizada en o más marcada adyacente

http://www.uib.es/catedra_iberoamericana



	a las articulaciones involucradas (los cambios de artrosis solos no califican)
--	--

Nota: Se dice que un paciente tiene artritis reumatoide si satisface por lo menos cuatro de estos siete criterios.

Los criterios 1 a 4 deben estar presentes 6 semanas por lo menos. Los pacientes con dos diagnósticos clínicos no se excluyen. No debe hacerse la designación de artritis reumatoide clásica, definida o probable.

IFP: Interfalángica proximal, MCF: metacarpofalángica, MTF: metatarsofalángica, AP: antero posteriores.

Modificado de 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;31:315-24.

Por definición, el diagnóstico de AR no puede establecerse hasta que la enfermedad haya estado presente por lo menos durante varias semanas. Además, muchas manifestaciones extraarticulares de la AR, la característica simetría de la inflamación, y los típicos hallazgos serológicos, pueden no ser evidentes en el primero o segundo mes de la enfermedad. Por lo tanto el diagnóstico de AR es generalmente presuntivo tempranamente en su evolución.

La documentación de sinovitis inflamatoria es esencial para el diagnóstico. La sinovitis inflamatoria puede documentar demostrando leucocitosis en el líquido sinovial, definida como una cuenta de glóbulos blancos mayor de 2000/mm³, evidencia histológica de sinovitis, o evidencia radiográfica de las erosiones características.²²

Deben excluirse otras causas de sinovitis, pero otras patologías reumatológicas autoinmunes podrían semejarse al inicio a la AR. La presencia y característica de las manifestaciones extraarticulares, más que la de la sinovitis, es la orienta para realizar un diagnóstico diferencial.

Si se detecta un derrame, la articulación debe aspirarse para documentar leucocitosis del líquido sinovial y excluir la presencia de cristales.

La deformación articular no es evidencia específica de sinovitis inflamatoria, pues se encuentra en también en otros estados inflamatorios como en no inflamatorios. En articulaciones que no soportan peso, exceptuando traumatismo articular, la deformación es casi siempre el resultado de sinovitis.

II. Característica de laboratorio

Ninguna prueba de laboratorio o característica radiográfica confirma el diagnóstico de AR. Más bien, el diagnóstico se establece con una constelación de hallazgos observados durante un cierto periodo.

A. Factor reumatoide.

Desde su descubrimiento en 1940 por Waaler²³ y su relación con artritis reumatoide establecida por Rose²⁴, el factor reumatoide se ha convertido en una prueba diagnóstica ampliamente utilizada esta enfermedad. Es un autoanticuerpo que reacciona con la Fc de la inmonoglobulina G. Su presencia o no en pacientes con artritis reumatoide los divide en pacientes con AR con factor reumatoide positivo o negativo, debido a que los pacientes con dicho autoanticuerpo suelen tener un curso de enfermedad más severa. Si bien su uso es bastante útil, se encuentra limitada a que se encuentra en un porcentaje considerable de pacientes con otras enfermedades, especialmente autoinmunes. Incluso se lo encuentra también en pacientes sanos, y su prevalencia va aumentando



a medida que aumenta la edad de la población en la que se lo estudia. Se prefiere las pruebas cuantitativas a las cualitativas, en especial la del método de nefelometría, ya que suele ser más sensible y específica que las otras disponibles.

El factor reumatoide se encuentra en el suero de 85% de pacientes con AR. Títulos altos de FR tienden a correlacionarse con enfermedad severa y persistente, nódulos y lesiones extraarticulares.

En el paciente individual, el título de FR tiene poco valor pronóstico, los títulos seriados no tienen valor en el seguimiento de la enfermedad. Aunque estudios recientes han encontrado que el uso de agentes biológicos disminuye significativamente su valor.²⁶⁻³⁰ Pero a pesar de eso un paciente con FR positivo no tiene sentido repetirle la prueba en una fecha posterior, su disminución o persistencia luego de indentificada su presencia, no tiene valor en el manejo de la enfermedad. Un pequeño porcentaje de pacientes inicialmente FR-negativo, se vuelven positivos al progresar su enfermedad,²² y sus características clínicas y el pronóstico son paralelas a los pacientes que eran FR-positivos tempranamente en la enfermedad. El factor reumatoide se puede encontrar también en otras enfermedades.

Tabla No 2 Enfermedades comúnmente asociadas con el factor reumatoide

Categoría	Enfermedades
Enfermedades reumáticas	Artritis reumatoide, LES, escleroderma, EMTC, Síndrome de Sjögren
Infecciones virales	SIDA, mononucleosis, hepatitis, influenza, otras.
Parasitosis	Tripanosomiasis, malaria, esquistosomiasis, filariasis, otras.
Infecciones bacterianas crónicas	Tuberculosis, lepra, sífilis, brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, salmonelosis.
Neoplasias	Luego de irradiación o quimioterapia
Estados hiperglobulinémicos	Púrpura hipergammaglobulinémica, crioglobulinemia, enfermedad hepática crónica, sarcoidosis.

Modificado de Carson DA; Factor reumatoide. En Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (eds): Textbook of Rheumatology, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders. 1993, p 155.

LES (lupus eritematoso sistémico), EMTC (enfermedades mixtas del tejido conectivo), SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)

B. Pruebas coadyuvantes

La velocidad de sedimentación globular es una medida de la velocidad a la que sedimentan los glóbulos rojos y se relaciona con varios factores del suero. Se correlaciona con el grado de inflamación sinovial, pero varía mucho entre los pacientes, aunque algunos pacientes con AR activa pueden tener VSG normal.²² Generalmente es una medición objetiva útil para seguir la evolución de la actividad inflamatoria en un paciente individual. La proteína C reactiva puede usarse también para monitorizar el nivel de inflamación.

http://www.uib.es/catedra_iberoamericana



Otras anormalidades observadas son la hipergammaglobulinemia, hipocomplementemia, trombocitosis y eosinofilia.²² Estos estados ocurren más frecuentemente en pacientes con enfermedad severa, títulos levados de FR, nódulos reumatoides y manifestaciones extraarticulares.

III. Manifestaciones articulares generales

Las manifestaciones articulares de la AR pueden colocarse en dos categorías, signos y síntomas reversibles relacionados con la sinovitis inflamatoria y daño estructural irreversible causado por la sinovitis. Este concepto es útil para la estadificación de la enfermedad, su pronóstico, y seleccionar su tratamiento médico o quirúrgico. El daño estructural en el paciente suele empezar entre el primero y segundo años de la enfermedad. Aun cuando la sinovitis tiende a seguir un patrón fluctuante, el daño estructural progresa en función lineal con el grado de sinovitis.²²

Rigidez matinal

La rigidez matinal es una característica casi universal de la inflamación sinovial tanto en la AR como en otros trastornos reumáticos sistémicos. A diferencia del corto periodo de la osteoartritis (5-10 minutos), en la AR es prolongada, suele durar generalmente 2 horas. Depende de la inmovilización prolongada durante el sueño. La duración tiende a correlacionar con el grado de inflamación sinovial y desaparece cuando ocurre una remisión. Documentar la presencia y duración de la rigidez matutina es parte de la base de datos del paciente y es útil en el seguimiento de la enfermedad.

Inflamación sinovial

Las articulaciones con flogosis, edema, es decir con signos de inflamación evidentes, se ven únicamente en fases más activas del cuadro sinovial. Esto varía considerablemente en momentos tardíos de la enfermedad, debido a la inflamación crónica, la vascularización disminuye, por lo que estos signos no se observan, esto se conoce como AR “apagada”. La valoración clínica en estos pacientes se debe basar en otros parámetros clínicos como rigidez matutina prolongada, malestar general, fatiga crónica, anemia y reactantes de fase aguda elevados. Ya que suelen de todas formas presentar destrucción articular progresiva en radiografías seriadas.

Daño estructural

La pérdida de cartílago y las erosiones del hueso periarticular son los rasgos característicos del daño estructural, que es irreversible y aditivo. Sus características clínicas relacionadas con el daño estructural son el deterioro progresivo funcional y anatómico.

Se puede tener evidencia objetiva de la destrucción del cartílago con radiografías que muestran pérdida total del espacio articular, o demostrando “crepitación hueso contra hueso”, que produce un chirrido audible de timbre alto detectable con palpación o auscultación.

3) Manifestaciones en articulaciones específicas

Si bien las características clínicas de la sinovitis se podrían aplicar a cualquier articulación, ciertas articulaciones tienen manifestaciones peculiares²²:

La afectación de la columna lumbar y torácica en la AR es sumamente rara, pero la de columna cervical es frecuente. Las manifestaciones clínicas de enfermedad temprana consisten principalmente en rigidez del cuello y pérdida generalizada del movimiento. Debido a la afectación articular crónica se pueden dar diversas manifestaciones como inestabilidad significativa de C1-C2, incluso mielopatía. Por ello la evaluación clínica de



pacientes con AR debe incluir siempre un cuidadoso examen neurológico. El dolor cervical sin datos neurológicos tiende a ser autolimitado y generalmente mejora.

El hallazgo típico es la pérdida de movimiento debido a la restricción inconsciente de los mismos por el dolor. Esto podría desarrollar el síndrome del hombro congelado.

Es una de las articulaciones que más fácilmente se detecta la inflamación. En la AR temprana es posible observar la deformación del codo en flexión. Debido a la sinovitis de esta articulación, podría comprimirse en el nervio cubital, que cruza por esta zona, por lo que presenta un cuadro de parestesia en el cuarto y quinto dedo y debilidad del músculo flexor del quinto dedo, de la mano afecta.

Las muñecas se afectan virtualmente en todos los pacientes con AR. Las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e IFP se afectan a menudo, en tanto que las articulaciones interfalángicas distales (IFD) generalmente son respetadas.

Pueden desarrollarse deformaciones en cuello de cisne, que es la hiperextensión de IFP y flexión de la IFD; así como la deformación en *boutonnière*, en la cual ocurre flexión de las articulaciones IFP e hiperextensión de las articulaciones IFD.

Pero no siempre el dolor y la disfunción son causados por la sinovitis, pues ella misma puede ocasionar compresiones de los nervios mediano y cubital. La afectación del primero se conoce como síndrome del túnel carpiano, ya que es en esta zona donde se produce su compresión. El cuadro del nervio cubital se denomina síndrome de canal de Guyon, el compromiso de su paso por dicha zona es parecido a su paso por el codo, pero sin la presencia de debilidad del quinto dedo cuando se flexiona contra resistencia.

4) Manifestaciones extra articulares

Las manifestaciones extrarticulares de la artritis reumatoide son bastante diversas, se encuentran desde el rango de molestias estéticas como los nódulos reumatoideas a la de las que pueden comprometer la vida como vasculitis. Se considera a su vez manifestaciones extra articulares la afectación ósea, manifestada por osteoporosis y erosiones óseas; y muscular manifestada por debilidad muscular, fatiga.¹

Los nódulos reumatoides se encuentran únicamente en pacientes con factor reumatoide positivo, y suelen acompañar cuadros clínicos algo más severos y de larga evolución. Se los considera tejido necrótico cicatrizado y se los ha observado en varios lugares del cuerpo, y su tamaño puede llegar de pocos milímetros a varios centímetros. Su ubicación más común suele ser a nivel del codo, pero se los ha hallado incluso por fuera de órganos abdominales como por ejemplo el riñón. Paradójicamente el uso de metotrexate, si bien alivia la enfermedad, puede precipitar la aparición de nódulos reumatoides por todo el cuerpo¹, no se conoce la causa de esto.

Otra manifestación extra articular de la artritis reumatoide es el síndrome de Sjögren secundario. Se caracteriza por la ausencia de producción de saliva y lubricación normal del ojo. Clínicamente produce la sensación de boca y ojo secos. Puede llegar a tal grado que puede producir ulceración del ojo falta de su lubricación propia. Estos pacientes suelen tener elevados los anticuerpos anti SSA y anti SSB (anteriormente conocidos como anti Rho y anti La).

En esta enfermedad también se puede encontrar compromiso vascular (vasculitis), pulmonar y renal¹, pero si bien suelen ser de cuidado, y son poco comunes.



5. TRATAMIENTO

El tratamiento de artritis reumatoide es bastante diverso, no solo comprende el tratamiento farmacológico del cuál hablaremos posteriormente, sino educación del paciente para conocer su enfermedad y varios tipos de terapia física. La educación busca ante todo informar al paciente de lo que padece para tratar de que cumpla su tratamiento farmacológico, conocer los efectos adversos del mismo y lo que puede hacer en caso de ellos. Además de prevenir las complicaciones propias de la enfermedad, tener un poco más de cuenta con eventos cardiovasculares y neoplasia, la primera es la principal causa de mortalidad en estos pacientes y en ambas se ha observado el riesgo elevado de presentarlas en relación a la población que no padece artritis reumatoide.

En cuanto a la terapia física comprende retomar el movimiento propia de la extremidades para fortalecer los músculos y tratar de recargar menor trabajo en la articulación y por ende el dolor. También el de otorgar a los pacientes con ejercicios que les facilitará el desenvolvimiento de sus actividades diarias como el vestirse y alimentarse por sí solos, ya que algunos de ellos llegan a dejar de poder hacerlo. Se complementa con el uso de bastones, andadores y sillas de ruedas en pacientes que lastimosamente han llegado al punto de usarlos.

El tratamiento farmacológico ha variado durante los años, desde el uso de la aspirina para el alivio del dolor inflamatorio, hasta el uso de terapias biológicas de reciente descubrimiento. En el arsenal disponible se encuentra medicamento largamente utilizados, y que han sido desplazados por los nuevos, pero que en ciertos casos siguen prestando su utilidad ya que aún mantienen sus beneficios terapéuticos en comparación con los recién llegados.

Los medicamentos más ampliamente usados en esta enfermedad son los anti inflamatorios no esteroides (AINES). Desde que se descubrió que el uso de la aspirina alivia el dolor inflamatorio de las enfermedades reumáticas, han estado presente hasta en sus formas menos gastrolesivas como los COX-2 específicos. Ahora está en discusión no solo el uso de los mismos, sino también el de los AINES menos gastrolesivos, por su probable aumento de la morbilidad cardiovascular frente a sus efectos analgésicos y menor compromiso gástrico. El debate continúa, sobre todo por su uso crónico a lo largo de la enfermedad, pero necesario, tomando mucho en cuenta sus posibles efectos secundarios. Se recomienda su uso con fármacos que disminuyan la acidez gástrica.³¹

Los corticoides son también bastante utilizados en la artritis reumatoide y se lo prefiere emplear para disminuir la inflamación en los estados agudos de la misma, hasta que el efecto de otras drogas empleadas para el manejo de la enfermedad inicie. Como guía general para los mismo se prefiere el uso de las presentaciones orales, durante el menor tiempo y con la dosis más baja posible pero terapéuticamente efectiva. Los efectos adversos de los corticoides son ampliamente conocidos, pero uno de los más comunes por su uso crónico y a tener en cuenta en estos pacientes, es del riesgo de presentar osteoporosis y por ende el de fracturas (que aumentan la morbimortalidad). Por lo que se recomienda evaluación periódica por densitometría ósea y la prevención con el uso de bifosfonatos.

Medicamento como las sales de oro (tanto en forma orales como inyectables), penicilamina e hidroxicloroquina se han usado ampliamente durante años, pero ahora por la disponibilidad de relativamente nuevas drogas, su uso se ha ido discontinuado.



En la historia de la artritis reumatoide, han existido drogas como las mencionadas, que proporcionan alivio de los síntomas, pero su efecto era limitado, y no lograban evitar la deformación articular que se desarrolla en ciertos pacientes al evolucionar desfavorablemente en la enfermedad. Al descubrirse que ciertas drogas usadas en enfermedades oncológicas proporcionaban alivio de esta enfermedad, se observó también que estos pacientes presentaban menos deformidades articulares, por lo que se las llamó “drogas modificadores de la enfermedad” o DMARD, por sus siglas en inglés. Estas son la sulfasalazina, el leflunomide y el metotrexate.

Elas proporcionan mejoría clínica en gran porcentaje de quienes lo utilizan. El metotrexate es una de las más usadas, es un anti metabolito que ayuda a inmunosuprimir a los pacientes³³. Su uso puede ser oral o parenteral (inyección intramuscular o subcutánea). Sus efectos adversos son de cuidados y van desde los más comunes y banales como aftas bucales, hasta serios como aplasia medular, toxicidad hepática y neumonitis intersticial. Se recomienda un monitoreo basal y luego periódico de las células sanguíneas, y de las enzimas hepáticas, y en caso de estar alteradas, suspender la medicación. Estos efecto suele ser reversible al discontinuar el tratamiento.

Las nuevas terapias biológicas actúan a nivel fisiopatológico de la artritis reumatoide, tratando la enfermedad de manera más específica que otros tratamientos. Las drogas empleados inicialmente son las que bloquean la cascada inflamatoria del TNF α (o factor de necrosis tumoral alfa, por sus siglas en inglés), ya sea bloqueando su receptor

o a esta citocina. La primera en ser empleada fue el infliximab³², un anticuerpo monoclonal que bloque el receptor del TNF α . Luego se le unieron el etanercept, que es un receptor soluble de factor de necrosis tumoral alfa y beta, evitando su unión a los receptores celulares, y el adalimumab (actúa de la misma forma que el infliximab). Su efectos terapéuticos son parecidos, pero el infliximab al ser una mezcla quimérica (por tener un componente derivado murino) puede disminuir su efecto con el tiempo al estimular anticuerpos contra el mismo, o ocasionar reacciones alérgicas que aconsejen su discontinuación. El etanercept y adalimumab, no tienen el problema de la formación de

anticuerpos, pero si el de las reacciones alérgicas, aunque al parecer es menos común. Su costo es bastante oneroso y sus efectos adversos son cuidados, encontrándose entre los más comunes el de aumento de infecciones. Se aconseja una evaluación de PPD (péptido purificado derivado) o test de la tuberculina ya que en estos pacientes podría reactivarse la tuberculosis, si tienen factores de riesgo.³⁴

La última droga en ser añadida al arsenal disponible es el rituximab³⁵, un anticuerpo quimérico monoclonal que se uno a los linfocitos CD20, se lo emplea en pacientes que no responden a la terapia biológica, y se ha observado que funciona mejor en los que tienen factor reumatoide positivo.³⁶



III. PÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO

1. INTRODUCCIÓN

Durante años se ha utilizado el FR para el diagnóstico y pronóstico del AR, pero debido a que el mismo se puede encontrar en otras patologías, incluso en individuos sanos, especialmente en ancianos, este carece de las características adecuadas, ya que confiar solamente en él podría llevar a tratamientos innecesarios. Debido a nuevas drogas más sofisticadas que las convencionales, como los anti TNF, es cada vez más importante diagnosticar AR de manera temprana para prevenir la formación de deformidades. Un autoanticuerpo como marcador serológico de la enfermedad sería muy útil para ayudar a diagnosticar tempranamente esta enfermedad. Un nuevo marcador serológico podría ser los anticuerpos contra el PCC

2. HISTORIA Y UTILIDAD CLÍNICA

En 1964³⁷, cuando se descubrió que el factor anti perinuclear (APF, por sus siglas en inglés) se dirigía a porciones de los gránulos queratohialinos cercanos a los núcleos de células senescentes de la mucosa bucal. Después se descubrió que dichos gránulos contenían filagrina o “proteína agregadora de filamento”. A pesar de su especificidad para AR, debido a severas exigencias técnicas para la prueba, le restaron uso práctico y el APF nunca se llegó a utilizar. Los anticuerpos anti queratina (AKA, por sus siglas en inglés), descritos por primera vez en 1979³⁸, se unían a la filagrina unida fuertemente a la queratina de células esofágicas senescentes.

Los APF y los AKA son ahora conocidos como anticuerpos antifilagrina, debido a que reaccionan contra la filagrina nativa. En 1998² se descubrió que estos anticuerpos reaccionaban con los residuos citrulinados de la filagrinas maduras (no de la pro-filagrina). Debido a esto se empezó a experimentar con proteínas y péptidos que estuvieran citrulinados, pero que sirvieran de diagnóstico en pacientes con AR. Estos epítomos usados eran naturales.

La citrulina es un amino ácido poco común, que se forma de la de-iminación de los residuos de arginina de diversas proteínas por la acción de la peptidilarginina de iminasa. Hay varios isotipos de esta enzima. En la membrana sinovial inflamada de la AR, las isoformas 2 y 4 son abundante. Estas enzimas causan la citrulinación local de proteínas sinoviales como la fibrina. Curiosamente los péptidos de citrulina se ajustan mejor a las hendiduras de unión de antígenos del HLA DR4 (DRB1*0401 ó *0404) que sus correspondientes péptidos de arginina, hallazgos que vinculan la respuesta inmune a la hipótesis del epítomo compartido en la fisiopatología de la AR. La fibrina extracelular citrulinada en la membrana sinovial en la AR podría ser uno de los mayores autoantígenos que conducen la respuesta local inmune, sugerido por el descubrimiento de la producción local de anti-PCC y anticuerpos anti filagrina en la articulación.⁴⁰

Luego se experimentó con péptidos citrulinados sintéticos, lo cual fue algo barato y facilitó la estandarización de la prueba. Un gran avance se produjo al desarrollarse una prueba de ELISA que reaccionaba contra péptidos citrulinados formadores de filagrina.² La reactividad del suero de los pacientes con AR dependía totalmente de los péptidos citrulinados, ya que si se reemplazaba por otro amino ácido, carecían de antigenicidad. Cuando se usó filagrina con péptidos cíclicos, aumentó la sensibilidad, y se llegó con los kits Anti PCC de primera generación a una sensibilidad de hasta 68%, manteniendo la especificidad obtenida con las pruebas anteriores de 98%.⁴¹ A pesar de ser mejor que las pruebas basadas en proteínas, la sensibilidad no llegaba a acercarse a la del FR. Debido a que la filagrina no se encuentra en el sinovia, se empezó a identificar péptidos citrulinados en el suero de pacientes con AR para seleccionar epítomos superiores, estas investigaciones



culminaron con el desarrollo de la prueba de Anti PCC de segunda generación, que llega a tener una sensibilidad de hasta 80%, manteniendo la misma especificidad.

Se ha observado en estudios realizados con muestras de suero almacenadas en bancos de sangre, que el PCC es detectable años antes de la aparición de la enfermedad, incluso hasta 10 años antes. Pero que el porcentaje inicial en cuanto al número de pacientes positivos es bajo, pero va subiendo conforme se va acercando la fecha del diagnóstico, llegando a un total de 70% al momento en que los pacientes llegan a una clínica de reumatología.^{42, 43}

También resultados observados⁴⁴ sugieren que la progresión de pacientes artritis no diferenciada con PCC positivo a artritis reumatoide, llega a 75% al cabo de un año y al 95% al cabo de tres años. En cambio de los que fueron PCC negativo, solo 25% de ellos llegó a desarrollar artritis reumatoide al cabo de 3 años. Esto daría sustento a los médicos para empezar a dar tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad a pacientes con sospecha de artritis reumatoide, pero que aún no cumplen los criterios clínicos convencionales, pero que entre otros datos, tienen PCC positivo.

Se considera que una buena prueba diagnóstica tiene 3 características:⁴²

- 1) Buena sensibilidad, para detectar un gran número de pacientes
- 2) Buena especificidad, para limitar el número de falsos positivos tanto como sea posible
- 3) Que sea detectable tempranamente en el suero, para ayudar con el diagnóstico temprano.

La prueba anti PCC de segunda generación también sirve para el diagnóstico temprano⁴⁵, y cumple con las consideraciones de una buena prueba diagnóstica.

Los primeros estudios con anti PCC2 demostraron una sensibilidad parecida a la del FR, pero con una especificidad casi absoluta para AR.⁴⁶⁻⁴⁸ La sensibilidad encontrada fue de hasta 80%. En cambio se observó que el grupo de controles sanos o de enfermos pero sin AR, el PCC solo estuvo positivo en 1% al 5% respectivamente. Con el FR, en cambios, los valores respectivos fueron de 10% y 20%.^{46,48}

Las dos pruebas usadas en conjunto aumentan la sensibilidad, y ya que cerca de un 40% de pacientes con AR FR seronegativos son positivos para PCC, adiciona substancialmente el potencial diagnóstico del mismo.^{49,50}

Su utilidad radica en:⁴⁰

- Tan sensible como el FR IgM, pero más específico en la enfermedad temprana y establecida.
- Podría predecir el desarrollo eventual de AR si se la encuentra en la artritis indiferenciada.
- Es un marcador de enfermedad erosiva en AR.
- Podría detectarse en individuos sanos años antes del inicio clínico de AR.

3. SU RELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES.

El PCC ayuda a diferenciar los pacientes con AR de los que tienen otra enfermedad, algo que el FR no hace al encontrarse en un gran porcentaje de pacientes con otras enfermedades. Un estudio realizado por Mediawake⁵¹, que buscaba diferenciar pacientes con LES con poliartritis erosiva (que suelen tener elevado el FR) de pacientes con AR (que usualmente tiene poliartritis erosiva), se encontró que solo en 20% de los pacientes con LES y poliartritis erosiva tenían positivo el PCC, en cambio solo el 0.5% de los pacientes con LES sin poliartritis erosiva lo tenían.



En cambio en pacientes con artropatía por hepatitis C crónica, que puede ser confundida por su gran parecido a AR, se encontró que 44% de ellos fueron positivos para FR y ninguno para PCC.⁵²

En una variedad de artritis conocida como reumatismo palindrómico, que comparte características similares a las de la artritis reumatoide, se encontró que valores positivos de PCC en 56% de ellos, similar a la de pacientes con artritis reumatoide temprana.⁵³ Una de las características que ambas comparte es la presencia del epítipo compartido y que el factor reumatoide suele ser indicativo de enfermedad crónica. Actualmente es considerada por algunos como una forma abortiva de artritis reumatoide, y además que un porcentaje de estos pacientes desarrollarán artritis reumatoide.³⁹ Aun falta por determinar el valor pronóstico del PCC en esta enfermedad, en particular en cuanto a su valor como indicativo de progresión a artritis reumatoide.

En cuanto a el síndrome de Sjögren primario⁵⁴ y artritis sorriática⁵⁵ se encontraron resultados positivos de PCC en 8% de ellos, un valor demasiado alto para considerarlo como sobreposición con artritis reumatoide. Se considera que el valor positivo de PCC en estas enfermedades no es precisamente indicativo de progresión a artritis reumatoide, por lo que se recomienda en su lugar, seguimiento clínico.⁴²

4. SU VALOR COMO MARCADOR DE SEVERIDAD

El PCC, además de ayudar en el diagnóstico, facilita el determinar que pacientes tendrán un pronóstico más severo.^{42, 56,57} Se considera que estos pacientes desarrollarán eventualmente erosiones articulares y óseas evidenciables en estudios radiográficos. No se ha encontrado relación en la ausencia de anticuerpos anti PCC y la remisión de artritis reumatoide.⁵⁸ Se acepta que los datos de resultados de PCC se complementan con los resultados de FR y la presencia del epítipo compartido para tratar de pronosticar la severidad que tendría un paciente con artritis reumatoide.

Me resulta curioso, que al igual que el factor reumatoide, su presencia no indica solamente la probabilidad diagnóstica, sino una enfermedad más agresiva, como si la artritis reumatoide ya dividida en factor reumatoide negativo y positivo (precisamente a la diferencia en cuanto a severidad), pudiera ser ahora dividida en PCC positivo y PCC negativo. Incluso me parece probable que debido a estas diferencias clínicas, correlacionadas con características serológicas específicas, sugerirían dos o más enfermedades bastante similares clínicamente, pero fisiopatológicamente distintas. Claro está que cuando se habla de enfermedades reumáticas, casi todo es posible, ya que en ellas enfermedades con un nombre (por el afán de clasificar lo que se observa) determinado, al parecer agrupan enfermedades distintas, pero con cuadros clínicos y tratamientos similares.

5. EFECTO DEL TRATAMIENTO EN VALORES DEL PCC

Debido a la disponibilidad de drogas modificadoras de enfermedad, altamente efectivas como los agentes biológicos, que actúan en la patogénesis de la artritis reumatoide y la sospecha de implicación de los anticuerpos anti PCC en la misma, surgió la duda de si el tratamiento producía reducción de los niveles de los valores de PCC. Se realizaron varios estudios para observar esto²⁶⁻³⁰, si bien se encontró disminución de ciertos marcadores de enfermedad como el FR (significativamente), los resultados de la disminución de valores de PCC variaban entre los estudios, ya en unos no hubo modificación, y en otros se la encontró.



IV.METODOLOGÍA:

1. HIPÓTESIS

El PCC tiene en nuestra población una alta prevalencia en pacientes con artritis reumatoide y es más específica que el factor reumatoide, por lo que es una prueba útil de diagnóstico temprano y tardío para esta enfermedad.

2. JUSTIFICACIÓN

El PCC es un nuevo marcador, que según los estudios demuestran, es una mejor prueba diagnóstica que el factor reumatoide para el diagnóstico de artritis reumatoide. El diagnóstico y tratamiento temprano para la artritis reumatoide evita el deterioro casi inevitable de sus articulaciones y por ende de su calidad de vida, el uso de PCC mejoraría el inicio temprano del manejo de esta enfermedad y mejorar por tanto su pronóstico.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Este un estudio que quiere investigar el PCC en pacientes con artritis reumatoide para determinar su eficacia como prueba diagnóstica para esta enfermedad en comparación con el factor reumatoide, en la población de la ciudad de Guayaquil.

4. PROPÓSITOS Y OBJETIVOS:

i. Generales: Observar la presencia de este marcador sérico en paciente con artritis reumatoide.

ii. Específicos:

- Comparar con los resultados de PCC en pacientes con AR con los de controles sanos.
- Correlacionar los resultados del PCC con el cuadro clínico y hallazgos de laboratorio de lo pacientes con AR, en especial con los valores de factor reumatoide.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Un estudio transversal de casos y controles de tipo observacional.

i. Variables:

Se recogió de la ficha de protocolo los siguientes datos, edad, sexo, etnia, valor de resultado de péptido cíclico citrulinado y valor de resultado de factor reumatoide.

ii. Sujetos de estudio:

Se seleccionaron 30 pacientes de consulta externa y hospitalización del Hospital Luis Vernaza, y SERLI (Sociedad Ecuatoriana de Rehabilitación de lisiados) con diagnóstico de artritis reumatoide por parte de sus respectivos servicios de reumatología.

Criterios de inclusión:

- Diagnostico de artritis reumatoide por especialista en reumatología
- No enfermedades reumáticas autoinmunes añadidas

Criterios de exclusión:

- Diagnostico probable de artritis reumatoide
- Enfermedad reumática autoinmune concomitante

Se asignaron 30 controles con sexo, edad y etnia similares a los 30 pacientes con diagnostico de AR, pero que no hayan sido diagnosticado de alguna enfermedad reumática, especialmente autoinmune. (Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de sobre posición, artrosis degenerativo, fibromialgia, espóndilo artropatías, cualquier otro tipo de artritis)

http://www.uib.es/catedra_iberamericana



Criterios de inclusión:

- Sexo, edad, etnia similar a pacientes con diagnostico de artritis reumatoide
- Ausencia de enfermedad reumática

Criterio de exclusión:

- Sexo, edad, etnia diferente a pacientes con diagnostico de artritis reumatoide
- Diagnostico previo de enfermedad reumática

6. Procedimientos:

Se recogió muestras de 10 cc de sangre de los 30 pacientes con artritis reumatoide en el área de consulta externa de los centros de atención mencionados, examen necesario dentro del manejo de su enfermedad, luego de lo cual se transporto la muestra según las recomendaciones del laboratorio competente (INREUMI) donde se realizaron todas las pruebas. Se realizo el análisis del suero de las muestras de sangre según las especificaciones del fabricante del reactivo del péptido PCC segunda generación por medio del método de ELISA (inmunoanálisis ligado a enzimas, por sus siglas en ingles). Se considero los siguientes valores de corte, hasta 19 UI, negativo; de 20 a 39 UI, positivo leve; de 40 a 59; positivo moderado y de 60 en adelante, positivo fuerte. Todos valores de corte se utilizaron de acuerdo a los criterios de negativo y positivo para la prueba por el fabricante del reactivo. A su vez se utilizo el suero restante para determinar el valor de factor reumatoide (FR), se analizo el valor del mismo mediante el método de nefelometría, según las especificaciones del fabricante de la prueba y de acuerdo al mismo se seleccionaron los siguientes valores de corte: < 30 UI considerado como normal, y mayor de este valor en adelante se considero positivo.

Además se llenarán los datos de cada paciente en una ficha de protocolo.

Se recogió a su vez muestras de 10 cc de sangre de 30 controles sanos (en relación a patología reumática de cualquier tipo) de acuerdo a similar edad, sexo y raza de los 30 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, luego de firma de documento de consentimiento informado para participar en el estudio. El transporte y análisis de la muestra es similar al de los pacientes con artritis reumatoide.

Se realizo la comparación de los resultados del PCC y FR entre el grupo de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con los de los controles sanos. Se analizo los datos obtenidos de esta comparación junto con los datos de la variables seleccionadas de la fichas de protocolo de los 30 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Se utilizo el siguiente software para análisis de datos estadísticos: Excel 2002 y Epidat 3.1.

Todos lo procedimientos fueron realizados por el investigador, excepto el análisis de la muestras de sangre de PCC que se realizo por tecnólogos certificados del laboratorio INREUMI, como ya fue detallado.



V. RESULTADOS

Se obtuvieron los siguientes resultados en los 30 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (AR), se observó que tenían un rango de edad de 17 a 65 años, con un promedio de 49 años de edad. En cuanto a género, 27 (90%) fueron mujeres y 3 (10%) fueron hombres. La distribución de acuerdo a la etnia fue; 29 mestizos (97%), y 1 afro americano (3%). Luego del análisis del suero de la muestra de sangre para determinación de péptido cíclico citrulinado (PCC), se observó un rango de resultados de 5,8 a 219,1 UI, con un promedio de 140 UI. De acuerdo a los valores de corte utilizados se observó que 22 (73%) pacientes dieron positivo fuerte para la prueba y 8 (27%) negativo. Ningún paciente estuvo en el rango de resultados con valor de corte de positivo leve ni moderado. En cuanto a los resultados de factor reumatoide (FR), estuvieron entre un rango de <30 a >500 UI, con un promedio de 253 UI. De acuerdo a valor de corte, los que tuvieron < 30 UI fueron considerados negativos con un total de 3 (10%) y valores superiores a este, positivos, con un total de 27 (90%). En la tabla 1 se muestran los resultados y restos de variables del grupo de pacientes con diagnóstico de AR.

Se obtuvieron los siguientes resultados en los 30 controles sanos, se observó que tenían un rango de edad de 17 a 70 años, con un promedio de 47 años de edad. En cuanto a género, 27 (90%) fueron mujeres y 3 (10%) fueron hombres. La distribución de acuerdo a la etnia fue; 29 mestizos (97%), y 1 afro americano (3%). Luego del análisis del suero de la muestra de sangre para determinación de péptido cíclico citrulinado (PCC), se observó un rango de resultados de 4,7 a 13,4 UI, con un promedio de 6.4 UI. De acuerdo a los valores de corte utilizados se observó que ningún (0%) paciente dio positivo para la prueba y todos, es decir 30 (100%) dieron negativo. En cuanto a los resultados de factor reumatoide (FR), estuvieron entre un rango de <30 a 86,4 UI, con un promedio de 34 UI. De acuerdo a valor de corte, los que tuvieron < 30 UI fueron considerados negativos con un total de 26 (87%) y valores superiores a este, positivos, con un total de 3 (10%), un paciente no se pudo realizar la prueba porque su muestra de sangre se hemolizó. En la tabla 2 se muestran los resultados y restos de variables del grupo de controles sanos.

Según estos resultados se obtuvo para el péptido cíclico citrulinado (PCC) una sensibilidad de 73.3 % y especificidad de 100%, un valor predictivo positivo (VPP) de 100% y un valor predictivo negativo (VPPN) de 78.9%. Además se obtuvo una razón de verosimilitud positiva (likelihood ratio) de 22.00 y una razón de verosimilitud negativa de 0.27. La curva ROC (curva de características operacionales del receptor, por sus siglas en inglés) obtenida, se encuentra graficada en la figura 1, dio un área debajo de la misma de 0,9644. Para la prueba de factor reumatoide (FR) se obtuvo una sensibilidad de 90% y especificidad de 89.7% un VPP de 90% y VPN de 89.7%. Además se obtuvo una razón de verosimilitud positiva de 8.7 y una razón de verosimilitud negativa de 0.11. La curva ROC obtenida se encuentra graficada en la figura 2, dio un área debajo de la misma de 0,9333.

Las diferencias entre los grupos de pacientes con AR y controles sanos tanto en las pruebas de PCC y FR fueron significativas estadísticamente. ($p < 0,01$ obtenido por método de Chi²).



Tabla No. 3 Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Resultados y datos de variables

Paciente No,	Etnia	PCC	Edad	Sexo	FR
1	Mestiza	213,8	17	F	128
2	Afroamericana	144,4	20	F	98
3	Mestiza	6,7	23	M	87,3
4	Mestiza	210,4	32	F	< 30,0
5	Mestiza	8,8	37	F	< 30,0
6	Mestiza	131,8	38	F	74,5
7	Mestiza	5,8	39	F	43,4
8	Mestiza	195,1	41	F	102
9	Mestiza	18	42	F	488
10	Mestiza	98,9	44	F	> 500
11	Mestiza	163,8	47	F	196
12	Mestiza	87	48	M	207
13	Mestiza	174,6	49	F	386
14	Mestiza	9,4	52	F	98,3
15	Mestiza	181,7	53	F	74,4
16	Mestiza	13	53	F	443
17	Mestiza	119	54	F	> 500
18	Mestiza	203,4	55	F	128
19	Mestiza	219,1	55	F	> 500
20	Mestiza	8,4	56	F	> 500
21	Mestiza	140,7	56	F	58,7
22	Mestiza	159,3	57	F	> 500
23	Mestiza	176,66	57	M	494
24	Mestiza	137,5	61	F	282
25	Mestiza	173,1	62	F	> 500
26	Mestiza	131	62	F	100
27	Mestiza	174,3	62	F	95,6
28	Mestiza	143,9	64	F	399
29	Mestiza	169	65	F	> 500
30	Mestiza	12	65	F	< 30,0

(Edad en años, valores PCC y FR en UI)



Tabla No. 4 Controles Sanos. Resultados y datos de variables

Control Sano No.	Etnia	PCC	Edad	Sexo	FR
1	Mestiza	6,2	17	F	< 30
2	Afroamericana	10,1	20	F	< 30
3	Mestiza	13,4	23	M	< 30
4	Mestiza	5,9	32	F	< 30
5	Mestiza	6,2	34	F	< 30
6	Mestiza	5,4	37	F	< 30
7	Mestiza	5,8	38	F	< 30
8	Mestiza	5,5	39	F	< 30
9	Mestiza	4,7	44	F	< 30
10	Mestiza	5,3	44	F	< 30
11	Mestiza	6,6	45	F	< 30
12	Mestiza	6,4	46	M	< 30
13	Mestiza	5,9	46	F	< 30
14	Mestiza	5,1	46	M	Hemolizado
15	Mestiza	5,6	48	F	< 30
16	Mestiza	4,7	49	F	< 30
17	Mestiza	7,5	52	F	< 30
18	Mestiza	5,4	53	F	< 30
19	Mestiza	6,7	53	F	64,9
20	Mestiza	6,6	55	F	< 30
21	Mestiza	7	55	F	86,4
22	Mestiza	4,9	55	F	< 30
23	Mestiza	6,4	56	F	85,3
24	Mestiza	7	58	F	< 30
25	Mestiza	7,8	59	F	< 30
26	Mestiza	6,6	59	F	< 30
27	Mestiza	5,5	62	F	< 30
28	Mestiza	6,2	62	F	< 30
29	Mestiza	5,3	65	F	< 30
30	Mestiza	5,6	70	F	< 30

(Edad en años, valores PCC y FR en UI)

Tabla No. 5 Sujetos de estudio según etnia

	No.	%
Masculinos	3	10
Femeninos	27	90
Mestizos	29	96,7
Afroamericanos	1	3,3



Tabla No. 6 Resultados de anales de variables: Edad, valores positivos y negativos PCC y FR

Pacientes con Artritis reumatoide				Controles Sanos				
	Promedio	Min	Max		Promedio	Min	Max	
Edad	48,87	17	65	Edad	47,4	17	70	
PCC	121,02	5,8	219,1	PCC	6,4	4,7	13,4	
FR	252,57	29	501	FR	34,1586	29	86,4	
No Positivos	No. Negativos	% Positivos	% Negativos		No Positivos	No. Negativos	% Positivos	% Negativos
22	8	73,3	26,7	PCC	0	30	0	100
27	3	90	10	FR	3	26	10	86,7

(Edad en años, valores PCC y FR en UI)



Tabla No. 7 Analisis de resultados Peptido ciclo citrulinado

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	73.33	55.84	90.82
Especificidad (%)	100.00	98.33	100.00
Índice de validez (%)	86.67	77.23	96.10
Valor predictivo + (%)	100.00	97.73	100.00
Valor predictivo - (%)	78.95	64.67	93.23
Razón de verosimilitud +	22.00	3.16	152.95
Razón de verosimilitud -	0.27	0.15	0.48

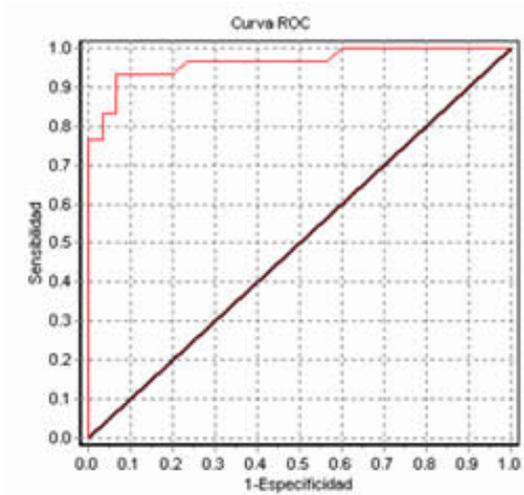
Tabla No. 8 Analisis de resultados Factor reumatoide

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	90.00	77.60	100.00
Especificidad (%)	89.66	76.85	100.00
Índice de validez (%)	89.83	81.27	98.39
Valor predictivo + (%)	90.00	77.60	100.00
Valor predictivo - (%)	89.66	76.85	100.00
Razón de verosimilitud +	8.70	2.96	25.57
Razón de verosimilitud -	0.11	0.04	0.33



Curva ROC obtenida de resultados de Peptido ciclico citrulinado

Número de enfermos: 30
 Número de sanos: 30
 Nivel de confianza: 95.0%

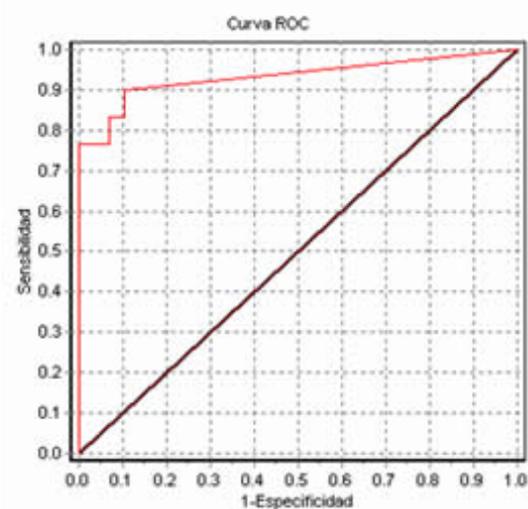


Area ROC	EE	IC(95%)		
0.9644	0.0225	0.9203	1.0086	Delong
	0.0249	0.9157	1.0132	Hanley & McNeil

Fig. No. 1 Curva ROC obtenida de resultados de Peptido ciclico citrulinado (PCC) gracias a Epidat 3.1 (EE: error estándar, IC: Intervalo de confianza)

Curva ROC obtenida de resultados de Factor reumatoide

Número de enfermos: 30
 Número de sanos: 29
 Nivel de confianza: 95.0%



Area ROC	EE	IC(95%)		
0.9333	0.0320	0.8707	0.9960	Delong
	0.0342	0.8664	1.0003	Hanley & McNeil

Fig. No. 2 Curva ROC obtenida de resultados de Factor reumatoide (FR) gracias a Epidat 3.1 (EE: error estándar, IC: Intervalo de confianza)



Relación Etnia

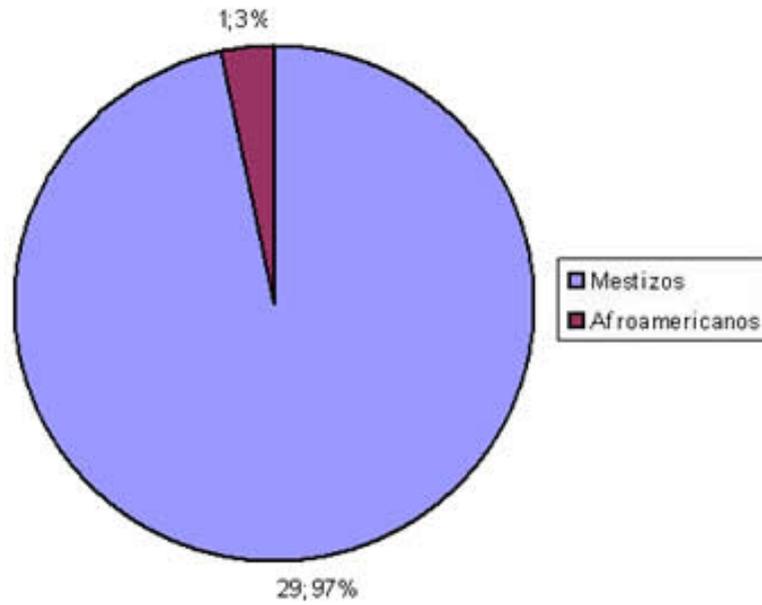


Gráfico No. 1 Relación de resultados en cuanto a etnia, resultados en valor total y porcentaje

Relacion Género

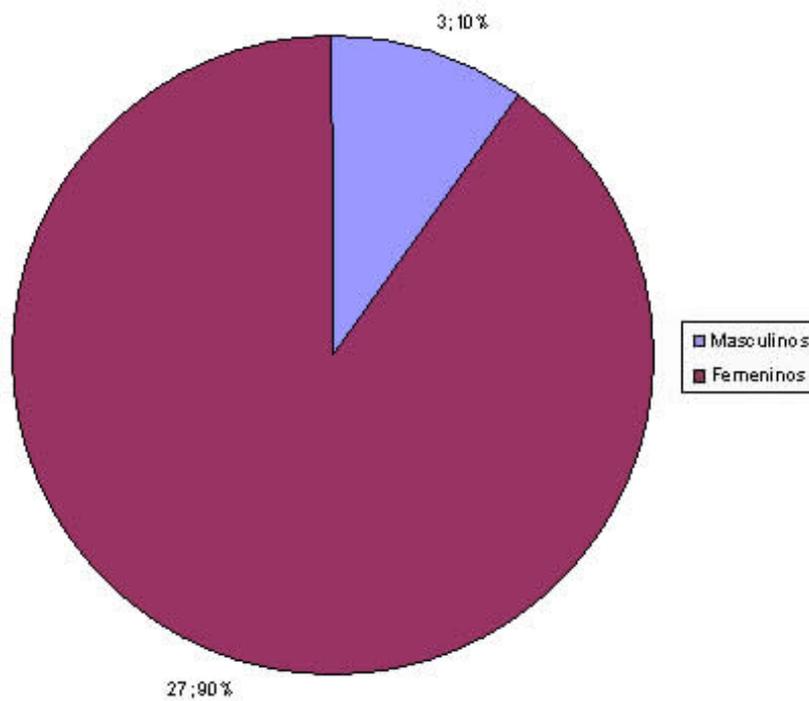


Gráfico No. 1 Relación de resultados en cuanto género, resultados en valor total y porcentaje



Resultados Peptido cíclico citrulinado

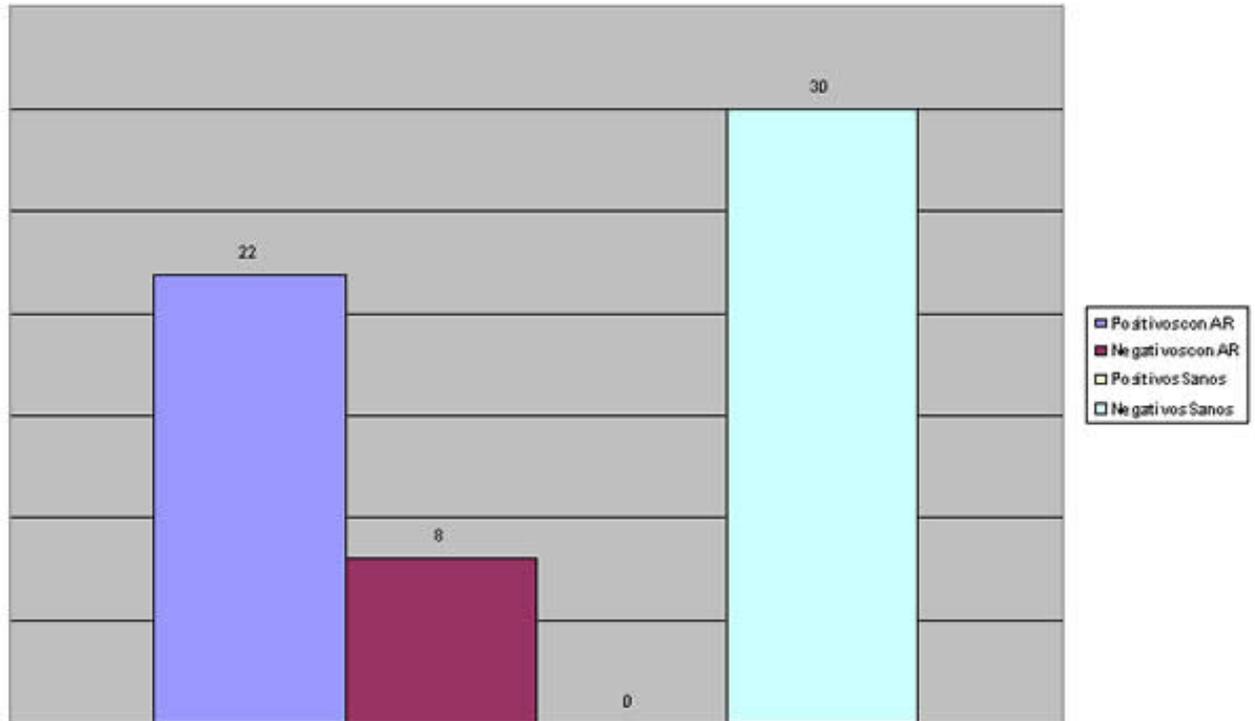


Gráfico No. 3 Resultados positivos y negativos de valores péptido cíclico citrulinado de pacientes con AR y controles sanos (AR: artritis reumatoide. Valor de Corte 60, resultados en UI)

Resultados Factor reumatoide

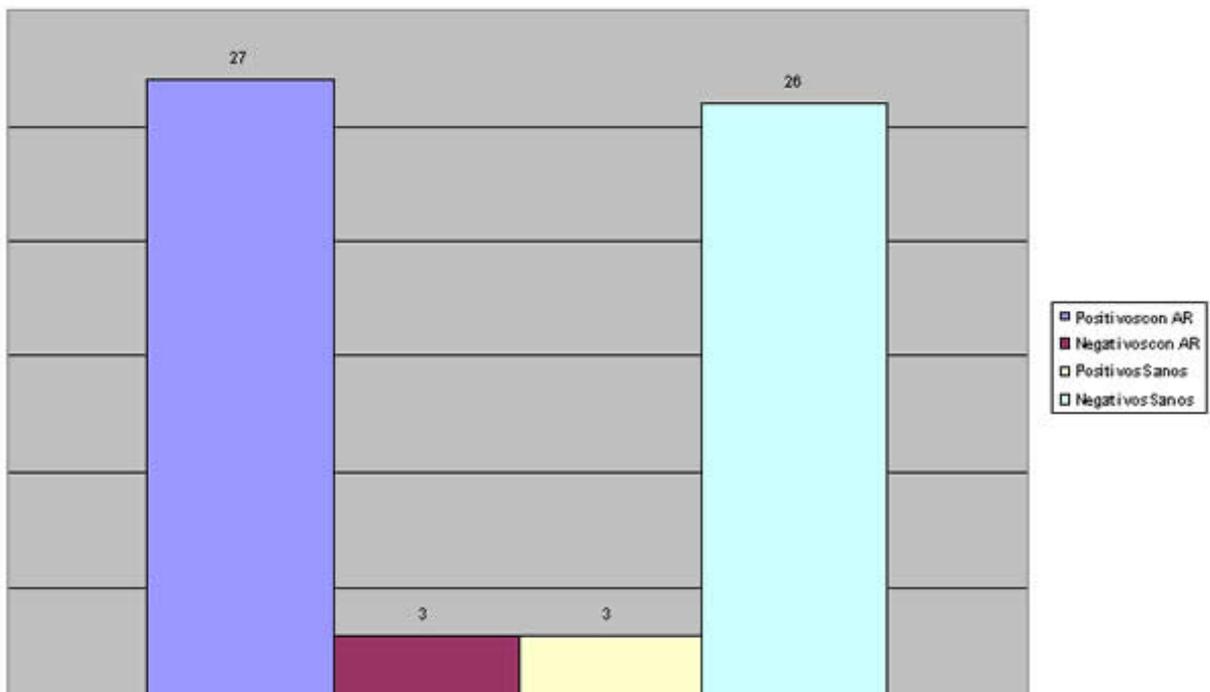


Gráfico No. 4 Resultados positivos y negativos de factor reumatoide con AR y controles sanos (AR: artritis reumatoide. Valor de Corte 50, resultados en UI)

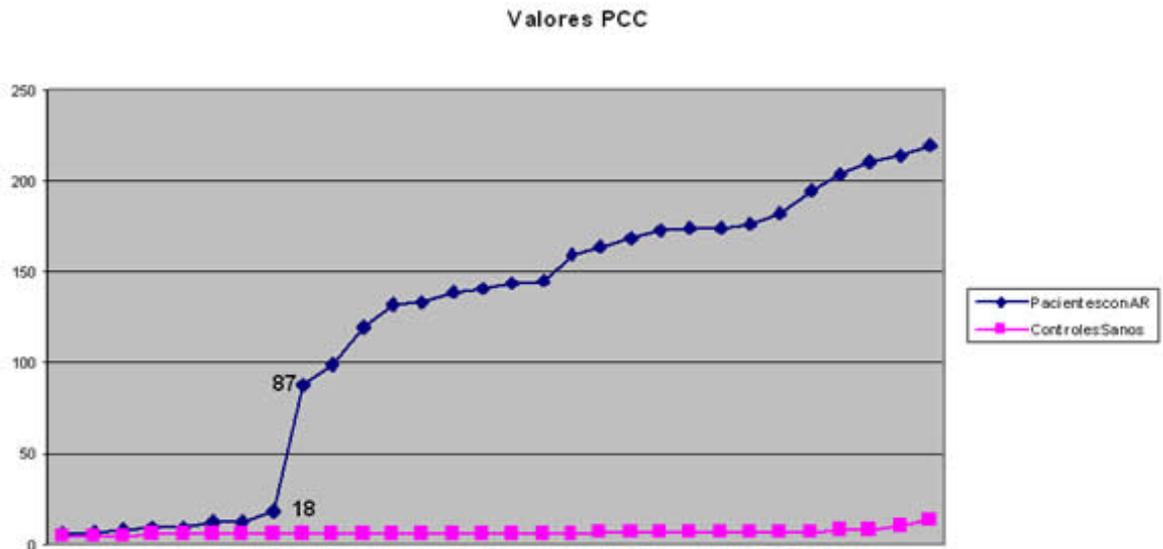


Gráfico No. 5 Resultados positivos y negativos de valores PCC de pacientes con AR y controles sanos (PCC: péptido cíclico citrulinado, AR: artritis reumatoide. Valor de Corte 60, resultados en UI)

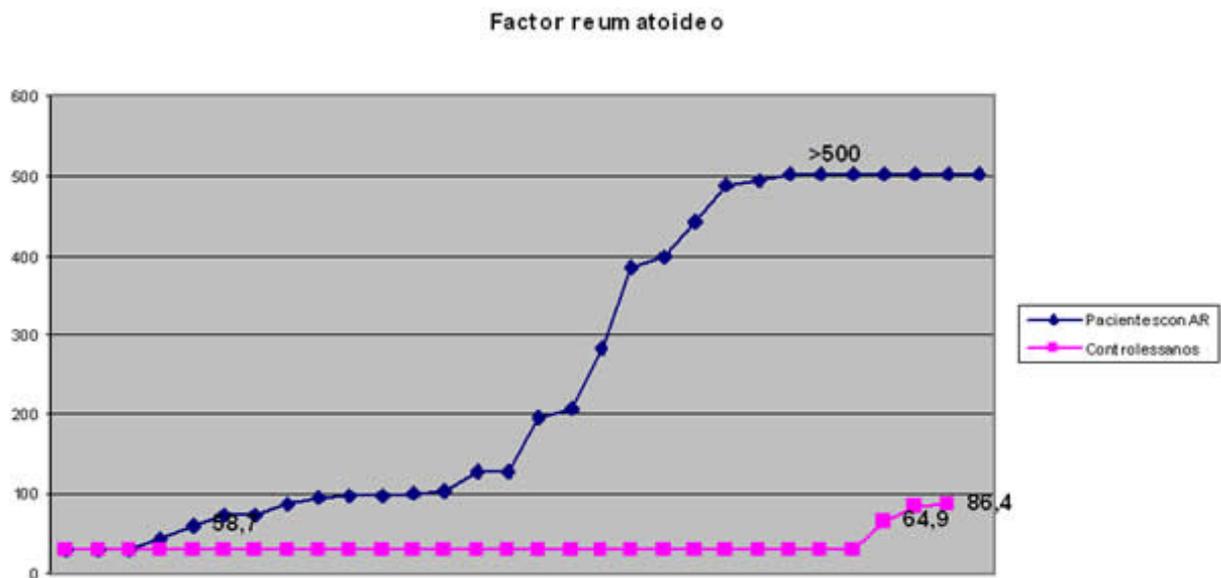


Gráfico No. 6 Resultados positivos y negativos de factor reumatoide con AR y controles sanos (AR: artritis reumatoide. Valor de Corte 50, resultados en UI)



VI. CONCLUSIÓN

El péptido cíclico citrulinado tiene una buena sensibilidad y alta especificidad para el diagnóstico de artritis reumatoide. Debido a que no suele ser encontrada en el suero de personas sanas, ni incluso en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. Esta prueba facilita la detección temprana de artritis reumatoide (AR) en pacientes que inician con un cuadro de artritis indiferenciada y que no cumplen criterios para diagnóstico de AR.

En este estudio se observó sensibilidad y especificidad similares a las halladas con pruebas de PCC de segunda generación en estudios.^{45,48} Lo que nos da motivo para aplicar el mismo argumento a los pacientes de poblaciones mestizas como la nuestra, y traspolar la conclusión de otros de que el PCC sería una buena prueba diagnóstica a realizar en pacientes con sospecha de artritis reumatoide en poblaciones como las de nuestro país.

Nuestro objetivo como médicos es llegar a establecer un diagnóstico y tratamiento temprano. Su uso como marcador diagnóstico en pacientes artritis de reciente inicio sin diagnóstico encontrado, por partes de médicos de atención primaria y especialistas en medicina interna y sus ramas, ayudaría a identificarlos más rápidamente. Y así, ser manejados correctamente según los enfoques actuales de la reumatología. Por lo que este tipo de pacientes podría iniciar ya una terapia con drogas modificadoras de la enfermedad como metotrexate, y si fuera posible con agentes biológicos (si su condición económica lo permite). Daría como resultado un gran alivio del paciente de sus síntomas clínicos, y también evitar la erosión articular y por ende su deformación y discapacidad.

En un paciente con artritis temprana indiferenciada y sospecha de artritis reumatoide, el tener positivo el resultado de PCC, prácticamente hace el diagnóstico de AR aunque no cumpla los criterios de Colegio Americano de Reumatología. Eventualmente este tipo de pacientes llega a cumplir estos criterios.^{42, 43, 44} Debido a que los estudios demuestran que pacientes con artritis temprana indiferenciada con resultados de anticuerpos anti PCC positivos desarrollan posteriormente artritis reumatoide.

Debido a su valor diagnóstico y su utilidad en predecir el desarrollo de artritis reumatoide y la severidad clínica de la misma, hacen del PCC una prueba bastante útil para esta enfermedad. Creo que aún quedan bastantes estudios por realizar con esta prueba para poder alcanzar todo su potencial. El PCC podría llegar a llegar algún día a estar en los criterios de clasificación de AR.



VII. DISCUSIÓN

El número de pacientes en este estudio es reducido por lo que la relación hombre / mujer con diagnóstico de AR no refleja la verdadera proporción que se observa en esta enfermedad. También al ser pequeño este estudio, es solo muestra en una escala limitada de lo sensible y específica que podría llegar a ser esta prueba en una población de estudio mayor, pero es útil para tener una idea para comparar la reproductibilidad de estudios anteriores en otros países con mayor cantidad de pacientes.

El que algunos de los pacientes con AR no tuviesen positivo el PCC podría ser a que en uno de ellos fue de diagnóstico temprano, y podría pertenecer al grupo de los que positivizan el anticuerpo posteriormente en la evolución de su enfermedad, además que ya había empezado a recibir metrotexate, caso parecido a otra paciente, y se ha observado que el tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad puede disminuir los títulos de PCC, si bien con el metrotexate no se ha establecido esta relación de manera certera aún.

Todos los pacientes con AR, ya tenían el diagnóstico hecho al momento de la prueba por lo que un seguimiento en saber si un cuadro de artritis temprana indiferenciada es uno de artritis reumatoide, no fue posible. Eso sería motivo de investigación para otro estudio con un mayor tiempo de seguimiento. E incluso se podría investigar las características clínicas de los mismos con los resultados del valor de PCC y encontrar similitudes o diferencias, con hallazgos en estudios realizados y en desarrollo.

El PCC es útil para el diagnóstico de la enfermedad, esto ha sido ampliamente demostrado por este estudio y otros anteriores. De seguro su utilidad práctica en diversos escenarios clínicos será motivo de estudios posteriores. Si se llegara a demostrar que estos anticuerpos y sus respectivos epítomos blanco son parte de la patogénesis de la enfermedad, el bloqueo de esta cascada de sucesos abriría paso a nuevos tratamiento para la AR.



VIII BIBLIOGRAFÍA

1. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology, 7th 2005. Philadelphia, WB Saunders.
2. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273–81.
3. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem*. 2001 Jun;47(6):1089-93.
4. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
5. Pincus T, Brooks RH, Callahan JF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count. *Ann Intern Med* 1994;120:26–34.
6. Young A, Dixey J, Kulinskaya E, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, Gough A, James D, Prouse P, Williams P, Winfield J. Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Annals of the Rheumatic Diseases* 61(4):335-40, 2002.
7. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 344(12):907-16, 2001.
8. Nepom GT, Hansen JA, Nepom BS. The molecular basis for HLA class II associations with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 1987;7:1-7.
9. Nelson JL, Mickelson E, Masewicz S, Barrington R, Dugowson C, Koepsell T, et al. Dw14(DRB1*0404) is a Dw4-dependent risk factor for rheumatoid arthritis. Rethinking the “shared epitope” hypothesis. *Tissue Antigens*. 1991;38: 145-51.
10. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):610-21.
11. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;402:304-9.
12. Houssiau FA. Cytokines in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14:Suppl 2:10-3.
13. Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegård D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor a but not tumor necrosis factor b in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988;31:1041-5.
14. Chikanza IC, Kingsley G, Panayi GS. Peripheral blood and synovial fluid monocyte expression of interleukin 1a and 1b during active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:600-6.
15. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 1991;10:4025-31.
16. Wooley PH, Dutcher J, Widmer MB, Gillis S. Influence of a recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein on type II collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* 1993;151:6602-7.



-
17. Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:9784-8.
 18. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, Feigenbaum SL, Chandler RW. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. *Semin Arthritis Rheum.* 1976; 4:299-326.
 19. Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. *Br Med J.* 1973;2:96-100)
 20. Smith J, Haynes M. Rheumatoid Arthritis - A Molecular Understanding. *Ann Intern Med.* 2002; 136:908-922.
 21. Westermann J, Engelhardt B, Hoffmann JC. Migration of T cells in vivo: molecular mechanisms and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2001;135: 279-95.
 22. Klippel J, Weyand C, Wortmann R. *Primer on the Rheumatic Diseases.* 11th ed. 1997 (Edición en Español) pg. 186 - 193
 23. 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;31:315-24.
 24. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940; 17:172.
 25. Rose HM, Ragan C, Pearce E, et al. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948; 68:1.
 26. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:R264 –72.
 27. Nissinen R, Leirisalo-Repo M, Peltomaa R et al. Cytokine and chemokine receptor profile of peripheral blood mononuclear cells during treatment with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:681 –7.
 28. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF alpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1218 –21.
 29. de Rycke L, Verhelst X, Kruithof E et al. Rheumatoid factor, but not anti-citrullinated protein antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 64:299 –302.
 30. Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatol Int* 2005 Nov; 26(1):58-62.
 31. Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995; 123:344.
 32. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337:141.



33. Alarcon GS: Methotrexate use in rheumatoid arthritis: a clinician's perspective. *Immunopharmacology* 2000; 47:259.
34. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098.
35. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572 –81.
36. Edwards JC, Cambridge G. Prospects for B-cell-targeted therapy in autoimmune disease. *Rheumatology* 2005;44:151 –6. *J Exp Med* 1991;173:487 –9.
37. Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis.* 1964 Jul; 23:302-5.
38. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1979 Jul 14;2(6182):97-9.
39. Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan; 45(1): 20-5.
40. Wiik AS, van Venrooij WJ. The Use of Anti-cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) Antibodies in AR. *ACR Hotline* 2003
41. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155 –63.
42. Zendman AJ, Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Autoantibodies to citrullinated (poly) peptides: a key diagnostic and prognostic marker for rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2004;37:295 –9.
43. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2741 –9.
44. 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.
45. van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first-and second anti-cyclic citrullinated peptides autoantibody (CCP1 and CCP2) tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005 Oct;64(10):1510-2
46. 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 –8.
47. Pinheiro GC, Scheinberg MA, Aparecida da Silva M, Maciel S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2003;139:234 –5.
48. Vasishta A. Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: the role of anti-CCP antibodies. *Am Clin Lab* 2002;21:34 –6.
49. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1079 –84.



-
50. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1831–5.
 51. Mediwake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:67–8.
 52. Wener MH, Hutchinson K, Morishima C, Gretch DR. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2004;50:2305–8.
 53. Salvador G, Gomez A, Vinas O et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis?. *Rheumatology* 2003; 42:972–5.
 54. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;64:114–7.
 55. Vander Cruyssen B, Hoffman IE, Zmierzak H et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1145–9.
 56. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Appl Immunol Rev* 2004;4:239–62.
 57. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during three years in early rheumatoid arthritis (the TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1085–9.
 58. Gossec L, Dougados M, Goupille P et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:675–80.



PROCOLO

Nombre
Sexo
Edad
Domicilio
País
Ciudad
Provincia
Estado civil
Teléfono
Fecha de nacimiento
Lugar de nacimiento
Etnia
Nivel Educativo
Estrato socio-económico
Grupo sanguíneo
Tipo de cobertura médica
Historia clínica

Antecedentes

Hipertensión Arterial		Sí		No
Gastritis	Sí		No	
Osteoporosis		Sí		No
Hipotiroidismo		Sí		No
Otros				

Fecha de comienzo de los síntomas
Fecha cumplimiento de criterios
Fecha Diagnóstico de la enfermedad
Quien hace el Dx.
Fecha de internación
Fecha de externación
Fecha de muerte

Manifestaciones generales

Fiebre
Fatiga
Peso actual en Kg
Talla
Signos vitales
Otras

Manifestaciones articulares

Rigidez matinal en minutos

Artritis	Sí		No
-----------------	----	--	----

Forma de la artritis	Monoarticular Oligoarticular Poliarticular Sistémico
-----------------------------	---



Infecciones asociadas

Sí No

Tumor

Sí No

Gineco-obstétricos

Amenorrea Sí No
Otros

Manifestaciones hematológicas

Linfoma Sí No

Líquido sinovial**Laboratorio clínico**

GR	GB	Segm
HB	HT	
Plaquetas	Glucosa	Colest.
Triglicéridos	TGO	TGP
Urea	Creatinina	
Proteínas totales		
Albúmina	Globulina	

Laboratorio inmunológico

FR	PCR	PCC	ERS
FAN			

Diagnóstico por imágenes

Erosiones
Pinzamientos

Tratamientos médicos

Rehabilitación
Analgésicos
AINES
Corticoides
Antipalúdicos
SFS
MTX
AZP
CF
DP
Leflunomida
Terapia biológica

Tratamiento médicos por compromisos de otros aparatos y sistemas

OP
HTA
DBM
Gastritis
Otros



Tratamiento quirúrgico

Mediciones estado de salud

HAQ

SF-36

Escala análoga visual

Médico

Paciente

Criterios de AR (anotar los que presente)

Complicaciones por la enfermedad o por medicación



Consentimiento informado

Yo..... autorizo al Sr. Interno Andrés Zúñiga a tomar 10 cc de mi sangre para realizar la prueba de Péptido cíclico citrulinado. La cual no tendrá costo alguno para mi. Se me ha informado previamente acerca de los riesgos de la toma (los mismo que de toda toma de sangre) la confidencialidad de los resultados, su uso para una tesis de grado de doctor en medicina y cirugía, su propósito científico para mejor entendimiento de la enfermedad conocida como artritis reumatoide en nuestra población.

.....

Nombre paciente

No. CI