

CORRELACIÓN ENTRE LOS ANTICUERPOS ANTI CITRULINADOS CÍCLICOS
(ANTI-CCP) Y LA SEVERIDAD DEL DAÑO RADIOLÓGICO EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL MILITAR QUE ACUDIERON A
CONSULTA DE REUMATOLOGÍA ENTRE ENERO Y JUNIO DEL 2003.

Dra. María Fernanda Sánchez V. Residente de Radiología

Dra. Juliana Castro Domínguez. Residente de Radiología.

TUTOR TEMÁTICO: Dr. Enrique Calvo. Médico Radiólogo. Especialista
Radiología Osteomuscular. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de
Colombia.

TUTOR TEMÁTICO: Dr. Jhon Londoño. Médico reumatólogo. Director posgrados
Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de la Sabana.

TUTOR EPIDEMIOLÓGICO Dr. Carlos Granados. Internista, Epidemiólogo. MD.
Profesor área de Investigaciones.

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

FACULTAD DE MEDICINA

RADIOLOGÍA E IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

CHÍA

2011

TABLA DE CONTENIDO.

1. MARCO TEÓRICO

2. JUSTIFICACIÓN

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

4. OBJETIVOS

5. MÉTODO

6. ANÁLISIS

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

8. RESULTADOS

8.1 Características demográficas de la población

8.2 Anticuerpos anti péptidos citrulinados (Anti-cpp).

8.3 Análisis de las radiografías por el método de Sharp Van der Heijde

8.3.1 Coeficientes de concordancia de Bland y Altman y límites de acuerdo inter-observador para erosiones

8.3.2 Coeficientes de concordancia de Bland y Altman y límites de acuerdo para disminución del espacio articular.

8.3.3 Coeficientes de correlación de Spearman entre anti-cpp para disminución del espacio articular.

8.3.4 Coeficientes de correlación de Spearman entre anti cpp para erosiones

9. DISCUSIÓN

10. ANEXOS

10.1 Cronograma

10.2 Presupuesto

10.3 Plantilla diseñada para consignar los datos de las puntuaciones de erosiones y disminución de espacios articulares

11. BIBLIOGRAFÍA

LISTA DE TABLAS.

| | Pág. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Tabla 1. Clasificación de erosiones en las manos y pies por SVdH. | 14 |
| Tabla 2: Puntuación de la disminución del espacio articular en manos y pies por método de SVdH | 16 |
| Tabla 3. Definición de las variables. | 23 |

LISTA DE FIGURAS.

| | Pág. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Figura 1 .Clasificación de erosiones por método de Sharp Van der Heijde puntaje para erosiones. | 15 |
| Figura 2. Disminución del espacio articular por método de Sharp Van der Heijde puntaje para disminución del espacio articular. | 17 |
| Figura 3.Coeficientes de concordancia de Bland y Altman y límites de acuerdo del 95% acuerdo inter-observador Dispersión de la diferencia frente a la media en erosiones. | 32 |
| Figura 4. Coeficientes de correlación de Bland y Altman y límites límites de acuerdo del 95% acuerdo inter-observador Dispersión de la diferencia frente a la media en disminución del espacio articular. | 33 |
| Figura 5. Coeficientes de correlación de Spearman entre anti cpp para disminución del espacio articular | 34 |
| Figura 6.Coeficientes de correlación de Spearman entre anti-cpp para erosiones. | 35 |

1. MARCO TEÓRICO

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica, crónica, inflamatoria, autoinmune de origen desconocido; que predominantemente compromete la sinovia; el compromiso articular de la enfermedad limita físicamente y deteriora la calidad de vida de los pacientes. (1).

Al ser el tejido sinovial el principalmente afectado, las estructuras más comprometidas son las articulaciones sinoviales y las vainas tendinosas, aunque en etapas avanzadas se pueden comprometer hueso, tendones, cápsula articular o incluso ligamentos (2).

El fenómeno inicial es la inflamación sinovial, con congestión, edema, y acumulo de células, tanto hematíes como polimorfo nucleares y linfocitos, lo que conlleva al compromiso de estructuras adyacentes, en el caso de las articulaciones, hueso y cartílago (3,4).

La Artritis reumatoidea afecta 0.5 – 1.0 % de la población mundial. Se estima que la población colombiana es afectada en 1.0%. Las mujeres se ven afectadas dos veces más que a los hombres, el pico de incidencia es entre 45 a 65 años.

Del 20 al 30% de los pacientes con artritis reumatoidea que no son tratados presentan incapacidad física en los siguientes dos a tres años a la enfermedad.

El diagnóstico precoz y la iniciación de una adecuada terapia ayuda a modificar el curso de la enfermedad y las secuelas. (5).

En la actualidad, el diagnóstico de la AR se basa en los criterios diagnósticos y clasificatorios del Colegio Americano de Reumatología (CAR) en los cuales se incluye la presencia del Factor Reumatoide (FR).

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología son los siguientes:

- a) Rigidez matutina articular de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima.
- b) Artritis de tres o más áreas articulares; al menos tres de ellas tienen que presentar simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o líquido sinovial (no sólo crecimiento óseo) observados por un médico; las 14 posibles áreas articulares son las interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas (MTF).
- c) Artritis de las articulaciones de las manos, manifestada por hinchazón en al menos una de las siguientes áreas articulares: muñeca, metacarpofalángicas (MCF) o interfalángicas proximales (IFP).
- d) Artritis simétrica, con afección simultánea de las mismas áreas articulares (como se exige en b) en ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF) o metatarsfalángicas (MTF) aunque la simetría no sea absoluta).
- e) Nódulos reumatoides, subcutáneos, sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico.
- f) Demostración de "factor reumatoide" sérico positivo por cualquier método.

g) Alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías postero anteriores de las manos y de las muñecas, que pueden incluir erosiones o descalcificación ósea indiscutible localizada o más intensa junto a las articulaciones afectas (la presencia única de alteraciones artrósicas no sirve como criterio).

Se afirma que un enfermo tiene una artritis reumatoide si cumple al menos cuatro de los siete criterios. Los cuatro primeros criterios (a-d) deben estar presentes al menos durante 6 semanas. No se excluyen los enfermos con dos diagnósticos clínicos.

1.1 EVALUACIÓN RADIOLÓGICA EN ARTRITIS REUMATOIDEA.

La Radiología juega un papel importante en el manejo de los pacientes con artritis reumatoidea. El conocimiento de los hallazgos imagenológicos permite al radiólogo poder clasificar en que periodo de la enfermedad se encuentra el paciente y poder realizar valoración predictiva y de seguimiento del tratamiento en los pacientes con artritis reumatoidea. (5).

El primer método de diagnóstico imagenológico que se utiliza en la artritis reumatoidea es una radiografía simple la cual es una herramienta muy valiosa de abordaje en la AR y tiene diferentes utilidades entre ellas: aproximación diagnóstica, evaluación del daño estructural, medición de la severidad y progresión, establecimiento de efectos del tratamiento y medida objetiva del compromiso articular. (6,7).

La radiografía simple, es la modalidad de imagen más usada como evaluación inicial y monitorización en la artritis reumatoidea, pueden confirmar e incluso

permitir el diagnóstico cuando la información clínica y serológica no es concluyente. Es de gran utilidad en la documentación, cuantificación, monitorización y localización de la enfermedad articular. (6).

El daño estructural de la AR visto en la radiografía simple ocurre inicialmente en las manos, muñecas y pies. El edema de tejidos blandos, las erosiones marginales, la osteopenia yuxtaarticular y la disminución del espacio articular son frecuentemente observados en la AR. En las manos los cambios de la AR primaria se localizan en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, las del carpo, radiales y la estiloides ulnar. En los pies las articulaciones más comúnmente afectadas son las metatarsofalángicas y las interfalángicas proximales. (5,6).

Las radiografías simples son de bajo costo, fáciles de adquirir, de resultados inmediatos, y a su vez generan un documento al cual se puede acceder en cualquier momento cronológico, permitiendo así estudios aleatorios y ciegos. Este hecho favorece que al reproducir el estudio se pueda comparar con los previos y determinar la evolución y progresión de la enfermedad con exactitud y precisión. (7)

La mayoría del conocimiento de la progresión de la AR es adquirido a través de radiografías. Sin embargo hay desventajas a tener en cuenta en los estudios de radiografía simple:

Limitaciones técnicas enfocadas hacia el adecuado posicionamiento del paciente, ya que una mala técnica puede falsear o aumentar los hallazgos y así mismo impedir el seguimiento radiológico de la enfermedad. (8).

Los actuales métodos radiográficos de cuantificación usados en AR son controversiales, ya que hallazgos característicos como disminución del espacio

articular y las erosiones, que expliquen el daño estructural articular ocurre en estados avanzados y además una vez se alcanza el máximo puntaje establecido cualquier cambio en la evolución no puede ser cuantificado. (9).

1.1.1 Utilidad de las radiografías simples en la progresión de la AR.

En recientes publicaciones se ha establecido que existe una relación directa entre el daño articular y la pérdida de la capacidad funcional, ambos aumentan con el tiempo así como su correlación. Las alteraciones radiográficas y la capacidad funcional no conforman una verdadera inter relación en la AR temprana por lo tanto cuando el puntaje radiológico excede el 33% del daño articular la relación entre el daño articular y la alteración de la capacidad funcional se vuelve lineal. En la artritis reumatoidea tardía (más de 8 años) la relación entre el daño radiológico y la disminución de la capacidad funcional es mayor. Cuando el daño radiológico es del 25% ya se ha establecido una limitación física. (10).

Para la correcta evaluación radiológica es importante estandarizar los hallazgos a través de una clasificación que permita la cuantificación del daño radiológico. La valoración sistemática y cuantitativa del daño radiológico, da como resultado una estrecha relación intra-observador e ínter-observador, tales métodos también permiten determinar la media poblacional, favoreciendo a establecer con exactitud una comparación entre los diferentes grupos y así realizar futuras investigaciones. (11).

La cuantificación del daño radiológico se inicia con la clasificación por estadios anatómicos de Steinbrocker presentada en 1949, posteriormente se desarrollaron numerosos métodos para evaluar la evolución, el curso y el daño de la artritis reumatoide; los cuales se describen a continuación:

1949 Steinbrocker Global, escala ordinal (Rango de 1 -4) estandarización limitada por una escala corta y particularmente para articulaciones con daño severo.

1963 Kellgre y Lawrence Global, escala ordinal para articulaciones de las manos, muñecas y los pies. (Rango de 0 – 4).Simple, semicuantitativo, escasa sensibilidad en la progresión del daño.

1971 Sharp Detallado, asignación de dos puntajes ordinales individuales, uno para erosión (Rango de 0 – 5) y uno para disminución espacio articular (Rango de 0 – 4) para articulaciones de la mano y la muñeca. Sensitivo, pero requiere de entrenamiento y su aplicación consume mucho tiempo.

1977 Larsen Global, puntaje ordinal (rango de 0 – 5), articulaciones de las extremidades. Semicuantitativo, fácil de aprender, menor sensibilidad para cambios que el método de Sharp.

1983 Genant Detallado, puntaje para erosiones y disminución del espacio articular en manos, muñecas y pies, escala ordinal (rango de 0 – 4).Semicuantitativo, presenta dificultades en establecer la progresión del daño estructural.

1987 Kaye Erosiones y disminución del espacio articular el puntaje es junto para múltiples articulaciones de las manos y la muñecas, escala ordinal (Rango 0,2 – 5).Simple, cuantitativo requiere entrenamiento para su aplicación eficiente.

1989 Van der Heijde Escala de Sharp modificada sistemáticamente para manos, muñecas y pies. Usando un rango amplio (0 – 10) de puntajes ordinales. Sensitivo para la detección de cambios estructurales, requiere entrenamiento para su uso eficaz, consume tiempo.

1995 Scott Escala de Larsen modificada, grados de puntaje redefinidos y adiciona nuevas radiografías como referencia. Las modificaciones aumentan la sensibilidad

e incrementan la confiabilidad, aun así menos sensitivo para los cambios estructurales que el método de Sharp.

1995 Rau y Herborn Escala de Larsen modificada a la cual se le adiciona una descripción semicuantitativa de la disminución del espacio articular y radiografías en diferentes sitios anatómicos. Las modificaciones facilitan su uso y mejoran la confiabilidad, pero los daños no estructurales como el compromiso de tejidos blandos y los cambios erosivos tempranos afectan el puntaje.

1998 Genat Escala de de Sharp modificada en la cual solo las manos son valoradas, con un rango de 0 – 3 para las erosiones y de 0 – 4 para la disminución del espacio articular. Bueno porque tiene una adecuada concordancia Inter e intra-observador. La omisión de los pies puede comprometer la detección temprana de la artritis reumatoidea

1999 SENS es un método Simple (simple erosion narrowing score). Descrito por Van der Heidje, ordinal (Rango de 0 – 2), Asocia erosión y disminución del espacio articular. No consume tiempo, mejora la confiabilidad.

Los métodos de cuantificación que incluyen los pies como parte indispensable en la valoración, mejora la sensibilidad en la detección del daño articular en la artritis reumatoidea temprana, porque según estudios realizados los pies presentan erosiones de manera más temprana. (12, 13).

Los sistemas de cuantificación que se han venido desarrollando para evaluar los cambios radiológicos en artritis reumatoidea se pueden dividir en dos grandes grupos: Globales y detallados. Los métodos globales asignan un puntaje para toda la articulación, teniendo en cuenta todas las anormalidades observadas en la articulación. El más usado es el método de Scott modificado por Larsen. Mientras que los sistemas detallados asignan puntajes en al menos dos variables separadas por cada articulación detallada, el más utilizado es el método de Sharp modificado y sus variaciones. (13).

Algunos estudios han encontrado que el método de Van der Heije comparado con el método Larsen es más sensible para la determinación del progreso del daño articular a largo plazo.

La cuantificación del daño articular por el método Sharp de Van der Heije se basa en la determinación tanto de la disminución de los espacios articulares como la presencia de erosiones y se obtiene una calificación numérica. Entendiendo por disminución del espacio articular pérdida simétrica del cartílago articular. Cuando existe pérdida total del espacio articular se denomina anquilosis. La pérdida de la relación o congruencia entre los huesos en una articulación, puede ser total (Luxación) o parcial (Subluxación), estos mal alineamientos son componentes de algunas de las deformidades tardías que se pueden presentar en la artritis reumatoidea (dedos en cuello de cisne, botonera, etc.)

Erosiones se definen como la pérdida de definición de la superficie ósea o pérdida de la continuidad de la cortical en los huesos que integran la articulación. Las erosiones yuxta articulares se observan en las áreas desnudas del hueso, es decir en las zonas dentro de la articulación donde el hueso no está protegido por revestimiento.

Las erosiones presentes en la enfermedad activa tienen bordes mal definidos lo que hace más difícil la cuantificación de las mismas. Las erosiones de bordes escleróticos bien definidos se encuentran en la enfermedad no activa.

El método de Sharp Van Der Heije valora, en el caso de la disminución de los espacios articulares, 15 articulaciones en cada mano y 6 en cada pie, en el caso de las erosiones se valoraran 16 articulaciones en cada mano y 6 en cada pie.

Las erosiones de las manos se califican de acuerdo al número de cuadrantes afectados en una escala ordinal y se da una calificación.

Tabla 1. Clasificación de erosiones en las manos y pies por SVdH.

| | POR CUADRANTES |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Si la erosión es discreta por cuadrante o puntiforme pero definitiva. |
| 2. | Si la erosión es de mayor tamaño, según área en el mismo cuadrante. |
| 3. | Si la erosión es grande o bien rebasa o se extiende más allá de una línea imaginaria, que se extiende más allá del límite del cuadrante óseo. |
| 4. | Compromete toda la articulación sin colapso |
| 5. | Colapso, anquilosis. |

Figura 1. Clasificación de erosiones por método de Sharp van der Heijde puntaje para erosiones.



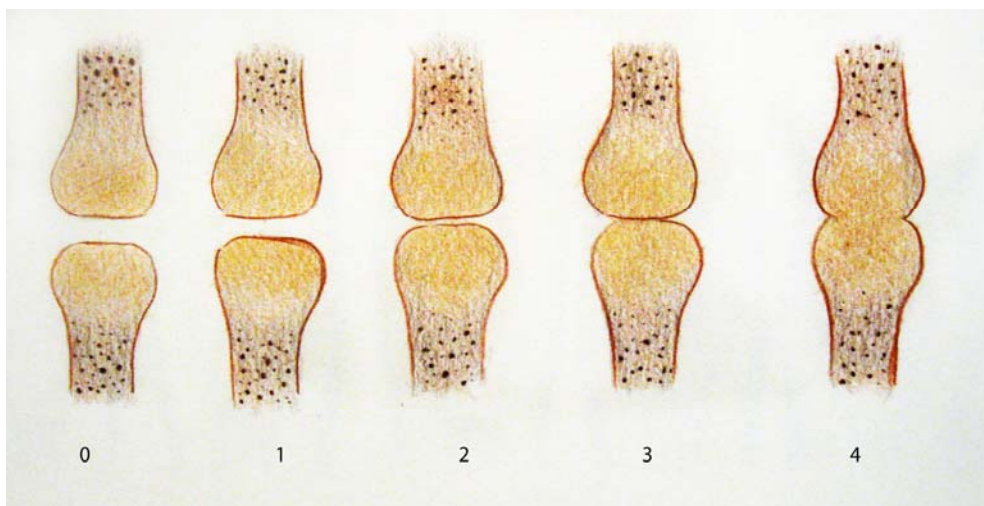
Los puntajes de disminución del espacio articular se evalúan en 30 articulaciones de las manos y en 12 de los pies. Los puntajes de la disminución del espacio articular estarán en un rango por articulación de 0 a 4 en las manos, muñecas y pies, con un puntaje máximo es la suma de todos los puntajes de las articulaciones para disminución del espacio articular de 168.

Tabla 2: Puntuación de la disminución del espacio articular SVdH.

| PUNTUACION DE LA DISMINUCION DEL ESPACIO ARTICULAR |
|---------------------------------------------------------------------------|
| 0 Normal. (Sin pinzamiento). |
| 1 Dudoso o focal (pinzamiento asimétrico). |
| 2 Generalizado con mas 50% del espacio articular conservado |
| 3 Generalizado, con menos 50% del espacio articular conservado |
| 4 Un espacio articular no visible, anquilosis ósea, o luxación completa. |
| 5 Si una articulación tuvo cirugía, quedara con el puntaje máximo previo. |

El término “dudoso” de la calificación 1 no debe ser empleado si el radiólogo que califica los estudios radiográficos no está seguro acerca de la calificación, sino que deberá ser empleado cuando una real disminución del espacio articular se sospeche, pero no es de una magnitud suficiente que alcance una calificación de dos. (14).

Figura 2. Disminución del espacio articular por método de Sharp Van der Heijde puntaje.



En los Pies, las articulaciones seleccionadas son las cinco metatarsofalángicas y la interfalángica del primer dedo en cada pie. Las erosiones en los pies se califican en una escala ordinal de 0-10, cinco para cada lado de la articulación Ej. Cinco puntos para la cabeza metatarsiana y cinco para la base de la falange.

La técnica con la que se toma la radiografía de manos y pies comparativos es realmente importante y fundamental para un diagnóstico y clasificación objetiva de la AR.

Se sugiere la toma de estudio radiográfico de manos y pies al comienzo de la enfermedad con seguimiento de cada paciente anual y si la enfermedad persiste

activa realizarlo a los seis meses para evaluar daño (lesión estructural) radiológico.

La proyección utilizada para la valoración de las manos y carpos en la AR es la postero anterior, La radiografías de los pies se realizaran en proyección AP, los criterios de calidad para definir una adecuada exposición radiológica son: Se debe poder valorar todas las estructuras (pequeñas articulaciones del carpo). Por lo que la radiografía no debe ser blanda (sub expuesta) ni oscura (sobre expuesta). La exposición de la película debe ajustarse de tal manera que permita una representación óptima de las trabéculas y articulaciones.

1.1.2 Estrategias de Lectura

El tipo de sistema de medida utilizado y la forma en que las placas son vistas, tienen importante impacto en la sensibilidad y confiabilidad del método.

Hay tres métodos de lectura los cuales son:

El método simple de lectura (solo un observador)

Observadores pareados que tienen un ciego.

Secuencia cronológica ordenada leída por dos lectores. (14).

Investigaciones ha determinado que los métodos de lectura con un solo lector proveen menor confiabilidad que los pareados.

El utilizar el método de lectura con secuencia cronológica y pareado da mayor confiabilidad y sensibilidad al cambio y a la progresión radiológica.

Muchos autores han calculado el tiempo que se requiere para cuantificar el daño radiológico de la artritis reumatoidea por los diferentes métodos. Wassenberg y

colaboradores determinaron que el tiempo que se requiere para leer 7 radiografías de manos y pies por el método de Larsen es de 3.9 minutos, 19 Minutos por el método de Sharp, 25 minutos por el método de Van der Heijde y 7 minutos por el SENS. El tiempo que requiere leer 12 radiografías de manos y pies por el método de Sharp Van der Heijde es entre 11 minutos a 20.5 minutos este rango de tiempo está directamente relacionado con el alto grado de detalle del método comparado con el de Larsen y SENS. (15, 28).

La confiabilidad de cualquier método de cuantificación usado para medir una variable clínica se da por la reproducibilidad intra-observador e íter-observador, esto puede ser determinado por un puntaje absoluto en un momento en el tiempo o en dos momentos en el tiempo usando valores relacionados con la progresión.

Los métodos más detallados como el de Sharp son más confiables. El nivel de confiabilidad intra-observador es mayor que el íter-observador y que la confiabilidad para la progresión.

Plant y colaboradores compararon el método de Sharp Larsen y la relación carpo metacarpiana encontrando que la relación intra-observador e íter-observador fue similar (rango entre 0.9-0.99). La reproducibilidad de los cambios del puntaje entre las radiografías fue mejor en Sharp que en Larsen. La relación del valor K fue mayor para la disminución del espacio articular que para las erosiones; en conclusión los métodos de Sharp Larsen tienen igual rendimiento en la artritis reumatoidea temprana pero la confiabilidad del método de Sharp es mejor para cambios en AR y progresión. Similares resultados fueron encontrados en otros estudios.

1.1.3 Sensibilidad al Cambio.

La sensibilidad al cambio es medida para determinar si un método de cuantificación radiológica puede detectar un cambio en un tiempo real. El rango de la sensibilidad debe ir de 0-1 y los valores superiores a 0.80 si la sensibilidad es determinada por la desviación estándar. Se han considerado otros métodos estadísticos como MDC (cambio mínimo detectable) o el coeficiente G.

En los estudios realizados por diferentes métodos estadísticos, los métodos de cuantificación de daño radiológico de Sharp Van der Heijde y de SENS son los más sensibles a largo plazo, durante el primer año de AR todos los métodos son igualmente sensibles. (15).

Debido a su alto grado de confiabilidad intra-observador e inter-observador, por ser un estudio detallado, objetivo y por su sensibilidad a cambio radiológico en AR el método más utilizado es el de Sharp Van Der Heijde. Por tal razón lo incluimos dentro de nuestro proyecto como método para la cuantificación del daño radiológico en AR. (15, 22, 30).

1.2 PRUEBAS SEROLOGICAS.

El Factor Reumatoideo (FR) se emplea habitualmente de rutina en el diagnóstico de AR, sin embargo la positividad de los FR tiene poca especificidad diagnóstica porque dichos factores también están presentes en otras patologías como lupus eritematoso generalizado, esclerodermia, dermatomiositis y otras enfermedades, como rubéola, lepra, malaria, y además, en algunos individuos normales.

El FR es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la IgG. Suelen ser del isotipo IgM, aunque también pueden aparecer isotipos IgG e IgA principalmente. El método habitual detecta el factor reumatoideo IgM hasta en el 70% de los casos, su sensibilidad oscila entre 40-80%.

La única prueba de laboratorio utilizada rutinariamente en el diagnóstico de AR era determinación del factor reumático en suero (FR), pero en la actualidad se están utilizando otros anticuerpos como los son los anticuerpos anti citrulinados (anti cpp); los anti-cpp pueden preceder a las manifestaciones clínicas y ser considerados como posibles marcadores pronósticos (16,17, 26, 31).

La citrulina es un aminoácido resultante de la modificación enzimática de la arginina, presente principalmente en proteínas estructurales de la filigrina; Un posible mecanismo fisiopatológico es el que presentan Vossenaar et al (23), sugiriendo que una agresión articular desencadenaría una respuesta inflamatoria en la que se produciría un daño celular y muerte de células del sistema granulocitario. Con la muerte y destrucción de dichas células, enzimas intracelulares como el PADI (enzima peptidil-arginina deaminasa) pasarían al medio extracelular, produciendo la citrulinización de determinadas proteínas. Estas proteínas citrulinadas se comportarían como neoantígenos y serían presentadas por las células presentadoras de antígeno unidas a moléculas del HLA (antígenos de histocompatibilidad) Esto, a su vez produciría una estimulación de las células T, que a su vez estimularían las células B para producir autoanticuerpos anti-cpp. Estos anticuerpos se unirían a las proteínas citrulinadas produciendo una estimulación del sistema mononuclear fagocítico que, a su vez, estimularía la presencia de granulocitos. Pequeñas alteraciones en este proceso pueden llevar a una respuesta anómala perpetuando la inflamación, produciendo, en definitiva, una artritis reumatoide. Esta alta especificidad combinada con su presencia temprana en la enfermedad, incluso antes de que la enfermedad sea manifiesta, sugiere un papel importante de estos anticuerpos en la patogénesis de la AR; el

hecho de que alrededor del 40% de los pacientes con AR y FR negativo tengan los anti-CCP positivos aumenta su valor diagnóstico (20,26).

Los anti-cpp pueden ser medidos usando un ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay) de tercera generación basado en péptidos sintéticos que contienen citrulina. Los anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) son al parecer muy específicos para la AR y están presentes en al menos 70-90% de las pacientes estudiados, con una especificidad de 90-95%, no son frecuentemente encontrados en otras enfermedades y en adultos sanos. (16,20, 21)

Los resultados de la prueba de elisa de los anti cpp se registran de la siguiente manera Negativo <18 unidades Positivo bajo 18-39, Positivo Moderado 40-59 Positivo alto>60 (18).

Los anti-cpp se asocian con mayor riesgo de signos radiológicos de daño articular y permite una buena predicción del daño articular, se recomienda solicitar los anti cpp a todos los pacientes con poliartritis indiferenciada que presenten FR negativo, para así poder instaurar un adecuado tratamiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes. (19).

2. Justificación

En la Actualidad la prueba de laboratorio utilizada para el diagnóstico de AR es el FR sin embargo se cuenta con otra prueba que son los anticuerpos antipéptidos citrulinados.

Los anticuerpos antipéptidos citrulinados proporcionan al clínico una prueba de gran ayuda para el diagnóstico precoz. Se ha demostrado que pueden preceder en años al comienzo de la enfermedad, son útiles para el diagnóstico y el pronóstico, debido a su buena sensibilidad, especificidad y su relación con el daño estructural.

Los métodos de puntuación radiográfica del daño articular en artritis reumatoidea son ampliamente utilizados para evaluar la evolución de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la eficacia de los medicamentos. El método de Sharp/Van der Heijde a mostrando buena reproducibilidad en estudios, mayor precisión y más sensibilidad al cambio radiológico.

Es necesario determinar si los niveles de Anti ccp se relaciona con mayor daño estructural en las articulaciones, evaluado por medio del método Sharp/Van der Heijde, ya que si se demuestra una relación esto ayudaría en la práctica clínica y se podría influir en el curso de la enfermedad, instaurando oportunamente el tratamiento. Se sabe que la intervención oportuna de la enfermedad con medicamentos modificadores, reduce la posibilidad del daño articular irreversible a los pacientes con mayor riesgo de severidad de la enfermedad mejorando la progresión radiológica, la discapacidad y la mortalidad. Así mismo con un tratamiento adecuado se disminuirían los costos socioeconómicos que conlleva la condición comorbida.

3. Pregunta de investigación:

¿Cuál es la correlación entre los anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (anti-ccp) y la severidad del daño radiológico en pacientes con AR, del Hospital Militar que acuden a consulta de reumatología entre enero y junio del 2003?

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo General.

Determinar si existe correlación entre los niveles de anticitrulinados cíclicos (anti-CCP) positivos y la severidad en el daño radiológico en pacientes con AR, del Hospital Militar con diagnóstico de AR que asistieron a la consulta de reumatología entre los meses de enero y junio del 2003.

4.2 Objetivos específicos.

- a) Descripción sociodemográfica de la población.
- b) Cuantificar la severidad del daño radiológico en pacientes del estudio a través del método de Sharp van der Heijde modificado.
- c) Evaluar los niveles de anticuerpos anti citrulinados cíclicos en los pacientes con AR incluidos en el estudio.

5. MÉTODOS

5.1 La Población

Pacientes con artritis reumatoidea diagnosticada con los criterios del Colegio Americano de Reumatología, del hospital Militar Central que acudieron a la consulta de reumatología entre enero y junio 2003.

5.2 Diseño.

Estudio de corte transversal de correlación de pruebas diagnosticas entre los anticuerpos anti-citrulina y la severidad radiológica medida por escala Sharp modificada por Van der Heijde

5.3 Variables

Tabla 3. Definición de las variables.

| Variable | Nivel de medición | Definición operativa | Codificación |
|----------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sexo | Nominal, dicotómica | Documento de identificación o Características fenotípicas | 0 = Masculino 1= Femenino |
| Edad | Razón. | Fecha nacimiento | No aplica |
| Escala radiológica | Intervalo | Método de Sharp Van der Heidje modificado. | Erosiones: manos 1- 160. Pies 1- 120. Espacio articular manos 1-120. Pies 1- 48. |
| Niveles de anti -ccp | Ordinal | Método de ELISA Inova Diagnostic | Negativo < 18U/ml. Bajo 18-39 U/ml. Moderado 40-59U/ml. Alto>60U/ml |

5.4 Proceso del estudio.

Se recolectaron los resultados de anti-ccp tomados con la técnica de ELISA a los pacientes que acuden a consulta de reumatología al hospital militar central entre los meses de enero y junio 2003.

Se recolectaron y revisaron las radiografías de manos y pies tomadas en proyecciones PA en manos y AP en pies a los pacientes que acudieron a consulta de reumatología al hospital militar central entre los meses de enero y junio 2003, se revisaron las radiografías encontrando que habían pocos pacientes tenían pies por lo que se recolectaron solo las manos.

Los criterios de calidad para definir una adecuada exposición radiológica fueron:

- Poder valorar todas las estructuras (pequeñas articulaciones del carpo).
- La radiografía no debe ser blanda (sub expuesta) ni oscura (sobre expuesta).
- La exposición de la película debe estar de tal manera que permita una representación óptima de las trabéculas y articulaciones.

Se capacitaron a las personas que hicieron la lectura y prueba piloto.

La Lectura de las radiografías se realizo por el método de Sharp Van der Heijde usando dos observadores independientes, ciegos, uno con respecto otro y con relación al valor de los anti-ccp.

La puntuación de las radiografías se registro, en plantillas previamente diseñadas que contienen los gráficos de las manos, muñecas y pies (Ver anexo 10.3).

Los resultados de la lectura radiográfica y de los anti-ccp se consignaron en una base de datos que fue tabulada en Excel XP y para su posterior análisis estadístico.

6. Plan de análisis.

El análisis de los datos se llevo acabo de la siguiente forma:

Se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas: edad, daño radiológico y anti-ccp.

Se determinaron las frecuencias para variables cualitativas (Género y anti-ccp en categorías).

Se uso el método de correlación/concordancia (Bland y Altman) para calcular los coeficientes de correlación y concordancia para el acuerdo inter-observador. Se calculo en promedio la diferencia entre una lectura y la otra esta se expreso con respectivos intervalos de confianza al 95%, su valor ideal es cero, con intervalos de confianza próximos a cero, el intervalo de confianza brinda una idea de la variabilidad que se puede presentar entre un lectura y otra; se debe interpretar con relación al valor máximo posible. (29).

Se realizo la correlación entre el valor de las citrulinas y el daño radiológico evaluado por medio de SVdH, para erosiones y disminución del espacio articular respectivamente, a través del coeficiente de correlación de rho de Spearman por ser una prueba no paramétrica aceptando variables de libre distribución e incluso ordinales. La interpretación del coeficiente de correlación varía entre 0 y 1, pudiendo ser positivo o negativo; los valores cercanos a uno nos demuestran una correlación muy buena y los valores cercanos a cero una correlación mínima, el valor numérico indica la magnitud de la correlación:

- a) De 0.00 a 0.19 Muy baja correlación
- b) De 0.2 a 0.39 Baja correlación
- c) De 0.4 a 0.59 Moderada correlación

d) De 0.60 a 0.79 Buena correlación

e) 0.80 a 1 Muy buena correlación

Para poder interpretar el coeficiente, el valor de p ó p valor debe de ser menor de 0.05 (nivel de significancia).

Todos los datos fueron analizados en Stata 9.1

7. Consideraciones éticas.

Este estudio se realizó bajo el acuerdo de las normas científicas y técnicas administrativas establecidas mediante la resolución # 008430 de 1993 del ministerio de salud teniendo en cuenta los aspectos éticos en la investigación de seres humanos.

El material radiológico y de laboratorio se obtuvo de archivos.

La información se maneja de forma confidencial, no se realizó intervención, por lo cual no se requirió de consentimiento informado. (Artículo 16 párrafo 1 resolución 008430 1993).

8. RESULTADOS.

8.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron un total de 62 pacientes con artritis reumatoidea con radiografía simple de manos y anti-ccp de los cuales 49 (79%) fueron mujeres y 13 (20.9%) fueron hombres. Con un rango de edad entre 23 y 81 años, promedio de $50 \pm 13,6$ años.

8.2 ANTICUERPOS ANTIPEPTIDO CITRULINADOS (ANTI-CPP)

En los anticuerpos anti péptidos citrulinados el valor promedio en unidades mililitro medida a través de la prueba de ELISA fue de $136 \text{ u/ml} \pm 120 \text{ u / ml}$ con rangos entre 3 y 350.

La distribución de la población estudiada según los rangos de anti-ccp definidos fueron Negativo $<18\text{u/ml}$ (10%), positivo bajo $18\text{-}39\text{u/ml}$ (23%), positivo moderado $40 - 59 \text{ u/ml}$ (6%) y positivo alto $> 60\text{u/ml}$ del 61%.

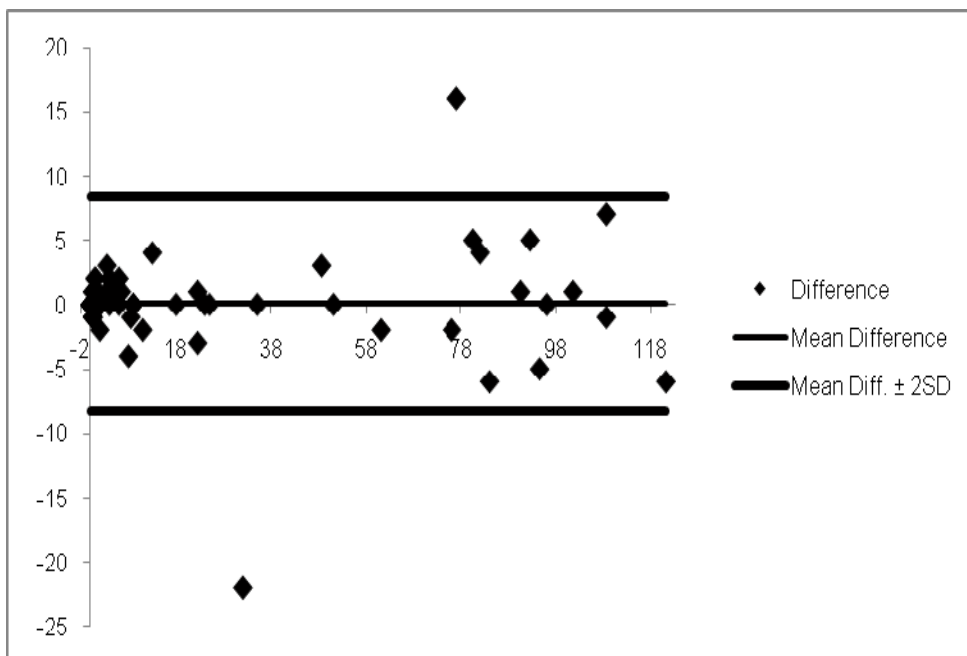
8.3 ANÁLISIS DE LAS RADIOGRAFÍAS POR MÉTODO DE SVH

8.3.1 Coeficientes de concordancia de Bland y Altman y límites de acuerdo inter observador para erosiones.

Para las radiografías simples de manos leídas bajo el método de Sharp Van de Heijde, el valor promedio para el total de erosiones fue de 27 con una desviación estándar de ± 37 con rangos de 0 a 102.

El coeficiente de correlación de acuerdo inter-observador de Bland y Altman, para erosiones de la lectura radiológica con el método Sharp Van de Heijde fue de -0.065 con límite de acuerdo del 95% de -8.22 a 8.097

Figura 3. Coeficientes de concordancia de Bland y Altman y límites de acuerdo del 95% acuerdo inter-observador Dispersión de la diferencia frente a la media en erosiones.

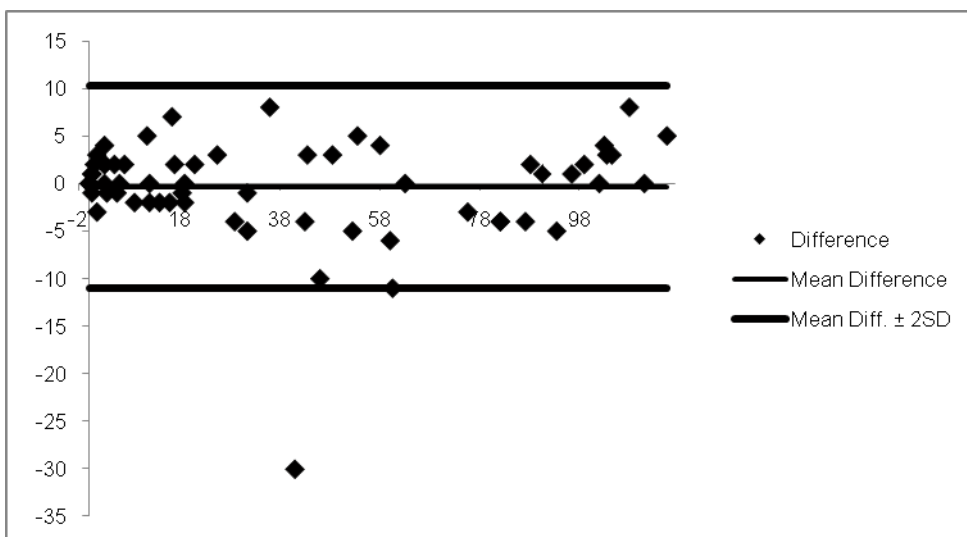


8.3.2 Coeficientes de concordancia de Bland y Altman y límites de acuerdo del 95% acuerdo inter-observador Dispersión de la diferencia frente a la media en disminución del espacio articular.

Para las radiografías simples de manos leído bajo el método de Sharp Van de Heijde, el valor promedio para la disminución del espacio articular es de 40 con desviación estándar de ± 38 con rangos de 0 a 116.

El coeficiente de concordancia inter-observador de Bland y Altman, para disminución del espacio articular de la lectura radiológica con el método Sharp Van de Heijde fue de 0.37 con límite de acuerdo del 95% de -10.09 a 10.84

Figura 4. Coeficientes de concordancia de Bland y Altman y límites de acuerdo del 95%. Acuerdo inter-observador Dispersión de la diferencia frente a la media en disminución del espacio articular.

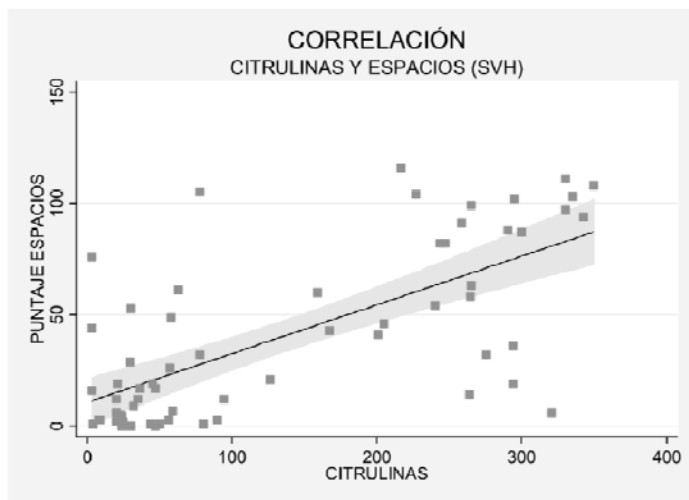


8.3.3. Coeficientes de correlación de Spearman entre anti-ccp para disminución del espacio articular.

Se determino la correlación entre los anti-ccp para la disminución del espacio articular, a través del coeficiente de Spearman con resultado de rho 0.63

P= 0.0000

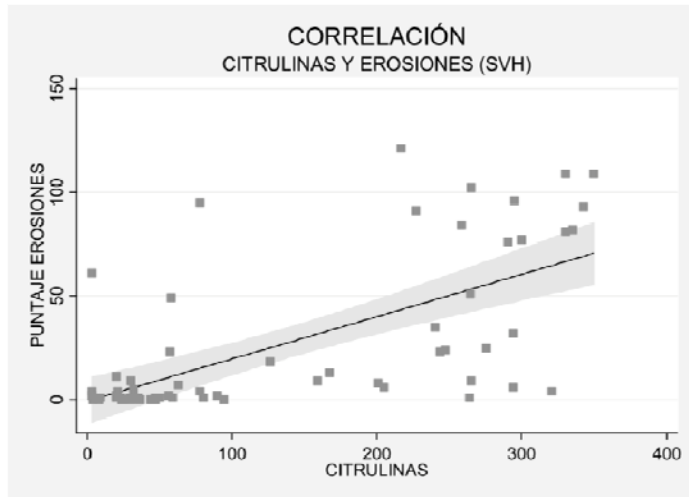
Figura 5. Coeficientes de correlación de Spearman entre anti-ccp y disminución del espacio articular.



8.3.4. Coeficientes de correlación de Spearman entre anti-ccp para erosiones.

El coeficiente de correlación de Spearman entre los anti-ccp para las erosiones (SVH) fue $\rho = 0.66$. $P = 0.0000$

Figura 6. Coeficientes de correlación de Spearman entre anti-ccp para erosiones.



9. DISCUSIÓN.

El objetivo de este estudio fue evaluar la correlación que existe entre los anticuerpos anti-citrulinados cíclicos y la severidad del daño radiológico en pacientes con artritis reumatoidea.

El diagnóstico de AR se ha venido realizando hasta el 2010 basado en los síntomas clínicos y el factor reumatoideo, recientemente debido a la baja sensibilidad y especificidad de este último, se incluyeron en los nuevos criterios diagnósticos los anti-ccp como parte del diagnóstico para artritis reumatoidea

Basándonos en los resultados del estudio encontramos que en la población que se estudio existe una tendencia de la enfermedad al sexo femenino, con predominio en la quinta década, tal y como se ha descrito por otros autores (1, 8, 18).

Los valores de los anticuerpos anticitrulinados cíclicos, establecido por rangos, evidencian que aproximadamente el 60% de los pacientes incluidos se encuentra en el rango positivo alto y que tan solo un 10% de ellos se encontró en el rango negativo.

En el coeficiente de acuerdo inter-observador para erosiones se vio que el resultado fue de -0.065 el cual es cerca a cero que es lo ideal (15, 30) con límites de acuerdo relativamente amplios esto puede estar influenciado por el tamaño de la muestra.

Se observo un mejor acuerdo cuando la escala es baja y cuando la escala es muy alta el acuerdo se va perdiendo, con este hallazgo podríamos concluir que la concordancia es mejor para estadio temprano, hallazgo este también observado

en otro estudio realizado para la validación de la escala del método de SvDh en Colombia (34).

En cuanto a al límite de acuerdo inter-observador de de Bland y Altman para disminución del espacio articular, de la lectura radiológica son el método de Sharp van der Heijde fue de 0.37 cercano a cero con limite de acuerdo 95% -10.09 a 10.84 con una escala que puntea hasta 116 idealmente el límite de acuerdo debería ser más estrecho esto puede estar también influenciado por el tamaño de la muestra, sin embargo el coeficiente de acuerdo está cercano a cero, representando un buen acuerdo, también se ve un resultado por fuera de la muestra en posible relación con falla de en el diligenciamiento de un instrumento o que se leyó un instrumento de un paciente como si fuera otro.

Los limites de acuerdo inter-observador Bland y Altman para erosiones y disminución del espacio articular muestran una buena reproducibilidad en la lectura radiológica lo que hace que la escala de SvdH pueda ser utilizada para el evaluación del daño radiológico en pacientes con AR, teniendo como limitación el que se debe tener un entrenamiento y conocimiento de la escala, y que por el grado de detalle y consume tiempo (13, 18).

En el coeficiente de correlación de Spearman entre anti-ccp para disminución del espacio articular, se observo un rho 0.63 con $p = 0.0000$ y en el coeficiente de correlación de Spearman entre anti-ccp para erosiones, se observo un rho 0.66 con $p= 0.0000$ para los dos coeficientes se encontró una correlación buena entre una variable y otra ,sin embargo da una explicación parcial ya que hay unos casos donde no hay ninguna correlación, encontrando pacientes con niveles bajos de citrulina y gran daño radiológico y otros con niveles altos de citrulina y sin daño mayor daño radiológico, podríamos concluir que no hay una relación lo

suficientemente sólida como para que se remplace, la radiografía por los anticuerpos anti-ccp.

Se observa que a medida que aumenta el valor de los anti-ccp, aumenta el rango de dispersión tanto para las erosiones como para la disminución del espacio articular, en posible relación a que los pacientes hayan recibido terapia biológica y por lo tanto los niveles de anti-ccp estaban disminuyendo al momento de la toma de la muestra a pesar que eran positivos a lo largo de su historial clínico lo que concuerda con los datos reportados por Weinblatt y cols. (32), sin embargo hay otros estudios donde el cambio en los niveles de anti-ccp, no son tan drásticos, y a pesar de la terapia farmacológica no se observan cambios como lo define JRonneid y cols en su estudio, no encontrando gran cambio en los niveles de anti-ccp a pesar de la terapia instaurada. (33).

En cuanto a las limitaciones del estudio es que se trato de un estudio retrospectivo en el que se hay que confiar en que las pruebas estén bien estandarizadas, que hayan cumplido con el rigor técnico; a pesar que las radiografías, tuvieron unos criterios de inclusión, no se tuvo un control absoluto y puede haber variaciones en la lectura radiológica ya que se dependió de la información que estuvo disponible.

Solo se pudo disponer de las manos ya que habían pocos pacientes con radiografías de manos y pies, sin embargo la escala permite que la lectura se haga independiente de los pies y permite valorar las erosiones y la disminución del espacio articular.

Se desconoce el tratamiento que hayan recibido los pacientes antes de haberse tomado los anti-ccp y las radiografías de manos, a su vez también se desconoce

si tuvieron una intervención, antes por otros reumatólogos diferentes a los del hospital militar.

El estudio se limitó a los pacientes que tenían la información completa, por lo cual algunos pacientes que estuvieron en el estudio pueden no ser representativos, pudiendo haber un sesgo de referencia, ya que puede haber pacientes con mayor severidad de la enfermedad o de difícil control lo cual no necesariamente representa el grueso de los pacientes con AR, todas las limitaciones anteriores fueron limitaciones que no se podían salvar.

Se mejoraría el estudio si se pudiera realizar un estudio de tipo prospectivo, donde se evalúen manos y pies y se excluyan los pacientes que hayan recibido terapia biológica, o modificadora de la enfermedad.

Otro tipo de estudio que puede ser realizado es el que se incluyan pacientes con artritis reumatoidea de novo, a los cuales se les tome valores de citrulina y radiografías de manos y pies a las cuales se les haría una lectura por método de SvdH y realizar un control en el tiempo para observar si los valores altos de citrulina están relacionados con mayor daño radiológico y poder establecer un valor predictivo de la prueba.

10. Anexos

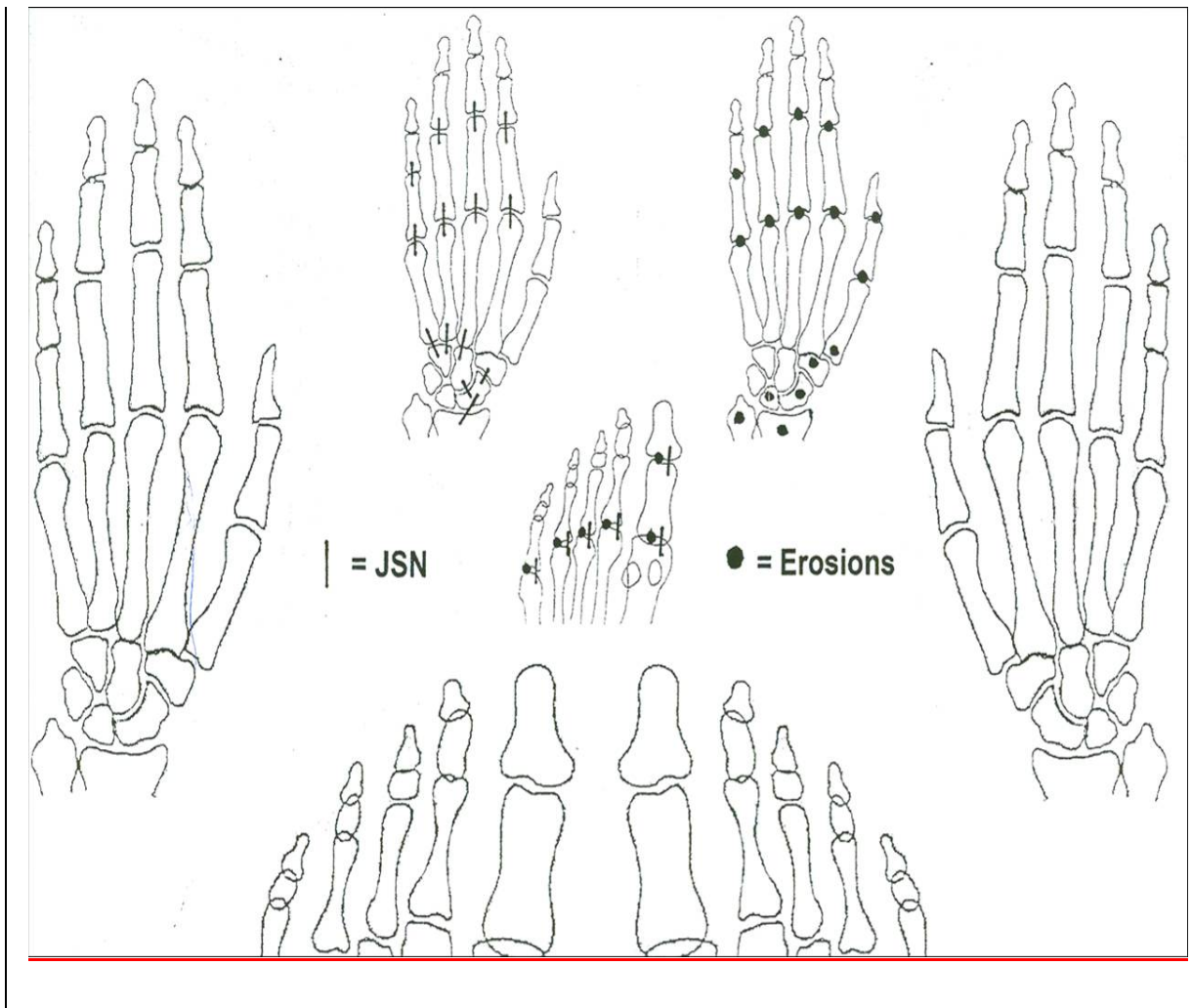
10.1 CRONOGRAMA PARA LAS ACTIVIDADES DEL ESTUDIO.

| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|--|
| | Mes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | | | |
| Marco Teórico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entrenamiento Sharp van der heidje | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección pruebas citrullinas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección Radiografías | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diseño de plantillas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prueba piloto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lectura radiografías 2 observadores | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tabulación de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Análisis de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conclusiones | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración del documento final | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

10.2 PRESUPUESTO

| Recursos | Costo |
|----------------------------------|--------------|
| Logística. | |
| Servicio de búsqueda (internet). | 500.000 |
| Papelería | 200.000 |
| Impresión | 100.000 |
| Desplazamientos | 2.000.0000. |
| Ayudas audiovisuales | 500.0000 |
| Servicio telefónico | 100.0000 |
| Personal | |
| Tiempo de radiólogos. | 10.000.0000. |
| Tiempo del asesor | 7. 000.0000 |
| Tiempo del investigador | 5.000.0000. |
| Total. | 35.000.000. |

10.3 Plantilla diseñada para consignar los datos de las puntuaciones de erosiones y disminución de espacios articulares.



11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sommer O. Kladosek A. Weiler V. Czembirek H. Boeck M. Stiskal M. Rheumatoid Arthritis. A Practical Guide to State-of-the-Art Imaging, Image Interpretation, and Clinical Implications. RadioGraphics. 2005; 25 (2): 381-398.
2. Resnick D. Artritis Reumatoide y espondiloartropatías seronegativas: características radiológicas y patológicas, en Resnick D. Huesos y Articulaciones en Imagen. 2da edición. Madrid. Marban 2001, 195.
3. Lipsky P. Why Does Rheumatoid Arthritis Involve the Joint. N Engl J Med. 2007; 356: 2419-2420.
4. Panayi GS. Corrigall VM. Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of T cells and other beasts. Rheum Dis Clin North Am. 2001; 27:317–334.
5. Wick M C. Lindblad S. Weiss R J. Klareskog L. Van Vollenhoven R F. Estimated prediagnosis radiological progression: an important tool for studying the effects of early disease modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64:134-137
6. Calvo E. Villarraga A. Imágenes diagnósticas en artritis reumatoide. Med UNAB. 2006; 9:108-119.
7. Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis.2003; 62:597-604.
8. Brower AC. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 1991; 17:471–85.
9. Harris ED. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med. 1990; 322:1277–1289.

10. Scott DL. Pugner K. Kaarela K. Doyle DV. Woolf A. Holmes J. "et al". The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39:122–132.
11. Lassere MN. Van der Heijde D. Johnson KR. Boers M. Edmonds J. Reliability of measures of disease activity and disease damage in rheumatoid arthritis: implications for smallest detectable difference, minimal clinically important difference, and analysis of treatment effects in randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2001; 28:892–903.
12. Hulsmans HM. Jacobs JWG. Van der Heijde D. Van Albada-Kuipers GA. Schenk Y. Bijlsma JJJ. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1927–40.
13. Brook A. Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis.* 1977; 36:71–3.
14. Van der Heijde D. How To Read Radiographs according to the Shar- van der Heijde method. *J of rheumatol.* 1999; 26: 743-745.
15. Boini S. Guillemin F. Radiographics scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis properties and advantages. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 817-827.
16. Van de Stadt RJ. Aarden L. Dijkmans BAC. Hamann D. Nielen MMJ. Van der Horst AR. "et al". Antibodies to citrullinated humafibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64; 1199-1204.
17. Lindqvist E. Eberhardt K. Bendtzen K. Heinegård D. Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in arthritis rheumatoid. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:196-201.

18. Ávila LM. Londoño JD. Cardona A. Salazar JC. Santos AM. Romero C. "et al". Valores de referencia de los anticuerpos anti-citrulina IgG, e isotipos IgG e IgA del factor reumatoide en un grupo de individuos del Hospital Militar Central. *Revista Colombiana de Reumatologia*. 2004; 11(3):201-208.
19. Van Venrooi WJ. Pruijn GJM. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000; 2:249–251.
20. Song YW. Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Rheumoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *Q J med* 2010; 103:139-146.
21. Mittermayer S. Murray B. Kiyomitsu M."et all" a comparasion of the frecuency of antibodies to cyclic citrullinated peptid using a third generation anti cpp assay (cpp3) in systemic sclerosis, primary cirriosis and rheumatoid anthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27:77-83.
22. Boinni S. Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measure in rhuematoid arthrithis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60:817-827.
23. Vossenaar ER. Zendman AJ. Van Venrooij WJ. Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:1-5.
24. Aho K. Heliovaara M. Maatela J. Tuomi T. Palusuo T. Rheuma- toid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18:1282– 4.
25. Aho K. Von Essen R. Kurki P. Palusuo T. Heliovaara M. Antik- eratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclin- ical rheumatoid disease process. *J Rheumatol* 1993; 20:1278–81.
26. Nielen MM. van Schaardenburg D. Reesink HW. van de Stadt RJ. van der Horst-Bruinsma IE. de Koning MM. et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380–6

27. Klarenbeek N B. Güler-Yüksel M. van der Heijde D M F M. Kerstens P J S M "et al" A comparison between the simplified erosion and narrowing score and the Sharp–van der Heijde score: post hoc analysis from the BeSt study *Ann Rheum Dis* 2011;70:714-716
28. Bland JM. Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995 346; 1085-7
29. Van der Heijde D. Danker T. Nleman F. et al reliability and senetittibity to change of simplification of Sahrp/van der Heijde radiological assesment in rheumatoid arthritis.*Rheumatology* 1999 ; 38 : 941
30. Aletaha D. Neogi T.Silman AJ. JFunovits J. Felson D. Bingham C. Birnbaum N. Burmester GR. "et al". 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9):2569-2581.
31. Weinblatt ME.Kremer JM. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-259.
32. Ronnelid J. Wick MC.Lampa J. Lindbland Nordmark "et al" longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-cpp) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-cppstatus predicts worse disease activit and greater radiology progression. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1744-1749
33. Luna R. Concordancia intra e interobservador del método de Sharp-Van der Heijde tesis trabajo de grado. Bogotá Universidad Nacional de Colombia 2010. Tesis de grado no publicada.