

# MAGLUMI<sup>®</sup> Anti-CCP (CLIA)

## USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de autoanticuerpos IgG dirigidos a péptidos citrulinados cíclicos (Anti-CCP, cyclic citrullinated peptides) en suero y plasma humanos con el analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI (entre los que se encuentran Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus, MAGLUMI X8, MAGLUMI X3 y MAGLUMI X6) y el sistema integrado de la serie Biolumi (se incluyen Biolumi CX8).

## RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

La artritis reumatoide (AR) se considera una enfermedad autoinmune sistémica con una característica principal de inflamación crónica de las articulaciones que conduce a la destrucción de la articulación. La artritis reumatoidea afecta a un 1 % de la población mundial y puede conducir a una discapacidad grave. Las evidencias obtenidas en los últimos años sugieren que un tratamiento agresivo administrado en las primeras etapas de la enfermedad tiene el mayor potencial terapéutico. El tratamiento moderno de AR se está orientando hacia la terapia antirreumática agresiva en una etapa temprana de la enfermedad<sup>1</sup>.

La AR se diagnostica principalmente según manifestaciones clínicas de la enfermedad y apoyo serológico de factor reumatoideo (RF, rheumatoid factor). La presencia de RF es uno de los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, American College of Rheumatology) para la clasificación de AR. Aunque la prueba de RF tiene buena sensibilidad para AR, se pueden detectar aumentos en los niveles de RF en un 50 %~80 % del suero de AR, pero también se encuentran en el suero de pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo, pacientes con enfermedades infecciosas e individuos sanos de edad avanzada. Estas características de la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de RF para AR limitan su utilidad diagnóstica<sup>2</sup>.

Recientemente, la identificación de citrulina como objetivo de todo un conjunto de autoanticuerpos, como factor antiperinuclear (APF, anti-perinuclear factor), anticuerpos antiqueratina (AKA, anti-keratin antibodies), anticuerpos antifilagrina (AFA, anti-filaggrin antibodies), etc., ha demostrado que todos estos anticuerpos están dirigidos a epítomos que contienen citrulina. La citrulina es un aminoácido no estándar, ya que no se incorpora a las proteínas durante la síntesis de proteínas. Pero puede generarse a través de una modificación posterior a la conversión de residuos de arginina mediante la enzima peptidil arginina deaminasa<sup>3,4,5</sup>. En 1998, Schellekens y sus colegas informaron que los péptidos lineales que contenían citrulina (CP) eran muy específicos para anticuerpos de AR (96 %) en un estudio basado en un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Trabajos posteriores demostraron que las variantes cíclicas de estos péptidos, llamados péptidos citrulinados cíclicos (CCP, cyclic citrullinated peptides), fueron igualmente específicas para AR, pero con una mayor sensibilidad que los péptidos lineales<sup>6,7,8</sup>. Diversos estudios han mostrado entre un 41 %~89 % de sensibilidad y entre un 89 %~99 % de especificidad de anti-CCP para el diagnóstico de AR<sup>9,10,11,12</sup>.

En 2007, la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR, European League against Rheumatism) publicó directrices para el diagnóstico precoz de la AR, y la medición de anticuerpos dirigidos a anti-CCP se incluyó como un marcador de serología. Y luego, en 2010, el Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) recomendó también el uso del anti-CCP como un marcador de serología para el diagnóstico precoz de la AR<sup>13,14</sup>.

## PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de anti-CCP es un inmunoensayo de quimioluminiscencia indirecto.

La muestra (o calibrador o control, si corresponde), el búfer y las microperlas magnéticas recubiertas con antígeno de CCP sintético se mezclan completamente y se incuban para formar inmunocomplejos. Después de la incubación, los materiales unidos a las microperlas magnéticas se conservan en un campo magnético, y los materiales sin unir se eliminan con un ciclo de lavado. Luego, se agrega aminobutiletisoluminol (ABEI) marcado con anticuerpo monoclonal IgG antihumano de ratón y se incuban para formar complejos tipo sándwich. Después de la precipitación en un campo magnético, se decanta el sobrenadante y, luego, se realiza otro ciclo de lavado. Posteriormente, se agregan los iniciadores 1 + 2 para iniciar una reacción quimioluminiscente. La señal luminosa se mide con un fotomultiplicador como unidades relativas de luz (RLU, relative light units), que es proporcional a la concentración de anticuerpos IgG anti-CCP presente en la muestra (o calibrador o control, si corresponde).

## COMPONENTES DEL KIT

### Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF: 130217001M)	50 pruebas (REF: 130617001M)
<b>Microperlas magnéticas</b>	Microperlas magnéticas recubiertas con antígeno de CCP sintético, con contenido de albúmina sérica bovina (BSA, bovine serum albumin), NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador bajo</b>	Con una baja concentración de anticuerpos IgG anti-CCP, con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	1,0 ml	1,0 ml
<b>Calibrador alto</b>	Con una alta concentración de anticuerpos IgG anti-CCP, con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	1,0 ml	1,0 ml
<b>Búfer</b>	Con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	13,5 ml	8,0 ml
<b>Marca de ABEI</b>	ABEI marcado con anticuerpos monoclonales de ratón dirigidos a IgG humano, con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	23,5 ml	13,0 ml
<b>Diluyente</b>	Con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	25,0 ml	15,0 ml
<b>Control 1</b>	Con una baja concentración de anticuerpos IgG anti-CCP, con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	1,0 ml	1,0 ml
<b>Control 2</b>	Con una alta concentración de anticuerpos IgG anti-CCP, con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	1,0 ml	1,0 ml

Todos los reactivos se entregan listos para usarse.

### Accesorios necesarios, pero no suministrados

Serie MAGLUMI y Biolumi:

Módulo de reacción	REF.: 630003
Iniciador 1 + 2	REF.: 130299004M, 130299027M
Concentrado para lavado	REF.: 130299005M
Comprobación de luz	REF.: 130299006M
Vaso de reacción	REF: 130105000101

Pida accesorios a Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o a nuestros representantes autorizados.

## CALIBRACIÓN

Trazabilidad: Este método se estandarizó de acuerdo con la sustancia de referencia interna de SNIBE.

La prueba de calibradores específicos de ensayo permite que los valores de RLU ajusten la curva principal asignada. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento por calibración de dos puntos y una curva principal (10 calibraciones) proporcionada a través de un CHIP de identificación por radiofrecuencia (RFID, del inglés radio frequency identification) del reactivo.

Se recomienda recalibrar en las siguientes situaciones:

- Después de cada intercambio de lotes (reactivo o reactivos iniciadores).
- Cada semana o cada vez que se utiliza un nuevo kit de reactivos (recomendado).
- Después de que se requiere mantenimiento de los instrumentos.
- Si los controles están fuera del rango esperado.

## CONTROL DE CALIDAD

Siga los reglamentos gubernamentales o los requisitos de acreditación concernientes a la frecuencia de control de calidad.

El control de calidad interno solo es aplicable con el sistema MAGLUMI y Biolumi. Para obtener instrucciones de uso y el valor objetivo, consulte la **Información de control de calidad de anti-CCP (CLIA)**. El usuario debe evaluar los resultados con sus propios estándares y conocimientos.

Para información detallada sobre cómo ingresar los valores del control de calidad, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Para supervisar el rendimiento del sistema y las tendencias del cuadro, se necesitan materiales de control de calidad disponibles comercialmente. Trate todas las muestras de control de calidad del mismo modo que las muestras del paciente. Se logra un nivel satisfactorio de rendimiento cuando los valores de análisis obtenidos se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro de su rango, según lo determinado por un esquema de control de calidad interna del laboratorio adecuado. Si los resultados del control de calidad no entran dentro de los valores esperados o dentro de los valores establecidos del laboratorio, no informe los resultados. Realice las siguientes acciones:

- Verifique que los materiales no hayan caducado.
- Verifique que se haya realizado el mantenimiento necesario.
- Verifique que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Vuelva a ejecutar el ensayo con nuevas muestras de control de calidad.
- Si es necesario, comuníquese con su distribuidor o proveedor de soporte técnico local para obtener asistencia.

## PREPARACIÓN Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS

- Las muestras de suero obtenidas con tubos de muestreo estándar o tubos con gel separador, y las muestras de plasma obtenidas con tubos con EDTA-2K o heparina sódica se verificaron y podrían aplicarse al ensayo. Extraiga la sangre aseptícamente siguiendo las precauciones universales para la venopunción.
- Asegúrese de que la formación completa de coágulos en las muestras haya tenido lugar antes de la centrifugación. Algunas muestras de suero, en particular las de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante, podrían tener un tiempo de coagulación mayor.
- Si la muestra se centrifuga antes de que se complete la coagulación, la presencia de fibrina puede producir resultados erróneos. Las muestras deben estar libres de fibrina y otras partículas.
- No use muestras hemolizadas o con marcada lipemia, ni tampoco muestras que contengan partículas o exhiban contaminación microbiana evidente. Inspeccione todas las muestras en busca de burbujas y elimínelas antes del análisis para obtener resultados óptimos.
- Evite repetir los ciclos de congelación y descongelación. Las muestras pueden congelarse y descongelarse solo tres veces. Las muestras se deben mezclar completamente después de descongelarse.
- Las muestras centrifugadas con una capa lipídica en la parte superior deben trasladarse a un vaso de muestra o un tubo secundario. Se debe tener cuidado para transferir solo la muestra clarificada sin el material lipémico.
- Todas las muestras (muestras de pacientes y controles) deben analizarse en un plazo de tres horas después de colocarlas en el sistema MAGLUMI y Biolumi. Consulte el servicio de SNIBE para obtener más detalles sobre las restricciones de almacenamiento de muestras.
- Las muestras retiradas del separador, los glóbulos rojos o el coágulo pueden almacenarse hasta 3 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C.
- Las muestras pueden almacenarse hasta 3 meses congeladas a -20 °C o menos. Las muestras almacenadas deben mezclarse bien antes del uso (mezclador Vortex).
- Antes del envío de las muestras, se recomienda que se retiren del separador de suero, los glóbulos rojos o el coágulo. Al enviarse, las muestras deben embalarse y etiquetarse de conformidad con regulaciones estatales, federales e internacionales que abarquen el transporte de sustancias infecciosas y muestras clínicas. Las muestras deben enviarse congeladas.
- El volumen de muestra necesario para una sola determinación de IgG anti-CCP es de 10 µl.

## ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES PARA LOS USUARIOS

**IVD**

- Para usarse en diagnóstico *in vitro*.
- Siga el prospecto cuidadosamente. La confiabilidad de los resultados del ensayo no se puede garantizar si existe alguna desviación respecto de las instrucciones de este prospecto.

### Precauciones de seguridad

- **PRECAUCIÓN:** Este producto requiere la manipulación de muestras humanas. Se recomienda que todos los materiales de origen humano se consideren potencialmente infecciosos y se manipulen de conformidad con lo dispuesto en 29 CFR 1910.1030 Exposición ocupacional a patógenos transmitidos por la sangre. Se debe usar el nivel de bioseguridad 2 u otras prácticas de bioseguridad adecuadas para materiales que contienen agentes infecciosos o que se sospecha que los contienen.
- Todas las muestras, los reactivos biológicos y los materiales utilizados en el ensayo deben considerarse potencialmente capaces de transmitir agentes infecciosos. Por lo tanto, deben desecharse de acuerdo con las prácticas de su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable y en cumplimiento de los requisitos regulatorios imperantes.
- Este producto contiene azida de sodio. Los contenidos y el recipiente deben desecharse en conformidad con todas las regulaciones locales, regionales y nacionales.
- Consulte las hojas de datos de seguridad, que están disponibles a pedido.

### Precauciones de manipulación

- No use kits de reactivos después de la fecha de caducidad.
- No intercambie los componentes de diferentes reactivos o lotes.
- Antes de cargar el kit de reactivos en el sistema por primera vez, el kit de reactivos se debe mezclar para volver a suspender las microperlas magnéticas que se asentaron durante el envío.
- Para obtener instrucciones sobre cómo mezclar microperlas magnéticas, consulte la sección Preparación del reactivo de este prospecto.
- Para evitar la contaminación, use guantes limpios cuando trabaje con un kit de reactivos y una muestra.
- En el transcurso del tiempo, los líquidos residuales pueden secarse en la superficie septal. Estos son, generalmente, sales secas que no tienen ningún efecto sobre la eficacia del ensayo.
- Para obtener un análisis detallado de las precauciones de manipulación durante el funcionamiento del sistema, consulte la información de servicio de SNIBE.

## ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Sellado: Almacenamiento a una temperatura de entre 2 y 8 °C hasta la fecha de caducidad.
- Apertura a entre 2 y 8 °C: La estabilidad mínima es de seis semanas.
- En el sistema: La estabilidad mínima es de cuatro semanas.
- Para asegurar el mejor rendimiento del kit, se recomienda colocar los kits abiertos en el refrigerador después de la finalización de los trabajos de prueba intradía. Es posible seguir utilizando el kit después del período de apertura o en el sistema si los controles se encuentran dentro de los rangos esperados.
- Se debe mantener en posición vertical para el almacenamiento, a fin de facilitar la posterior resuspensión adecuada de las microperlas magnéticas.
- Se debe mantener alejado de la luz solar.

## PROCEDIMIENTO DE PRUEBA

### Preparación del reactivo

- La resuspensión de las microperlas magnéticas se realiza de forma automática cuando el kit se carga correctamente, de modo que las microperlas magnéticas se vuelvan a suspender totalmente de forma homogénea antes del uso.
- Para asegurar el desempeño adecuado del test, siga estrictamente las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente. Cada parámetro del test está identificado mediante un CHIP RFID en el kit del reactivo. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

### DILUCIÓN

Las muestras con concentraciones que estén por encima del rango de medición pueden diluirse automáticamente con los analizadores o de forma manual. La dilución recomendada es de 1:19 con diluyente o suero o plasma humanos con resultados negativos de anticuerpos IgG anti-CCP.

Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Tras diluir con los analizadores, el software considera automáticamente la dilución para el cálculo de la concentración de la muestra.

La dilución automática de la muestra está disponible con los ajustes de dilución adecuados en el software de usuario del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI y Biolumi. Consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

### Efecto prozona de dosis alta

Para el ensayo de anti-CCP, no se observó un efecto prozona de dosis alta cuando las muestras contenían hasta 5000 U/ml de anticuerpos IgG anti-CCP.

### LIMITACIONES

Se requiere una técnica hábil y el cumplimiento estricto de las instrucciones para obtener resultados confiables.

La contaminación bacteriana o la inactivación por calor de las muestras pueden afectar los resultados del examen.

Un resultado dentro del rango esperado no descarta la presencia de la enfermedad, y debe interpretarse junto con el cuadro clínico del paciente y otros procedimientos de diagnóstico.

Los resultados de la prueba se notifican cuantitativamente. Sin embargo, el diagnóstico de una enfermedad no debe basarse en el resultado de una sola prueba, sino que debe determinarse en función de los hallazgos clínicos combinados con el criterio médico.

Cualquier decisión terapéutica también debe tomarse caso por caso.

Las muestras de los pacientes con anticuerpos humanos antirratón (HAMA, del inglés human anti-mouse antibodies) pueden mostrar un falso aumento o una falsa disminución de valores. Aunque se incorporan agentes neutralizantes de HAMA, las concentraciones de HAMA en suero extremadamente altas, en ocasiones, pueden influir en los resultados.

### RESULTADOS

#### Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de anticuerpos IgG anti-CCP en cada muestra mediante una curva de calibración que se genera con un procedimiento de curva principal de calibración de dos puntos. Los resultados se expresan en U/ml. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

#### Interpretación de los resultados

En un estudio externo realizado con el ensayo anti-CCP de SNIBE en muestras de 181 pacientes con AR confirmada, 78 pacientes con otros trastornos reumáticos o no reumáticos y 253 personas aparentemente sanas, se determinó un corte óptimo de 17,0 U/ml.

- Las muestras con una concentración de anticuerpos IgG anti-CCP < 17,0 U/ml deben considerarse negativas.

- Las muestras con una concentración de anticuerpos IgG anti-CCP  $\geq$  17,0 U/ml deben considerarse positivas.

Los resultados pueden diferir entre laboratorios debido a variaciones en la población y el método de prueba. Si es necesario, cada laboratorio debe establecer su propio rango de referencia.

### CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

#### Precisión

La precisión del ensayo de anti-CCP se determinó como se describe en el documento EP5-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, Clinical & Laboratory Standards Institute). Se probaron dos controles y tres grupos de suero humano con diferentes concentraciones de analito en duplicado en dos ejecuciones independientes por día durante 20 días de pruebas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Muestra	Media (U/ml) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		SD (U/ml)	% de CV	SD (U/ml)	% de CV	SD (U/ml)	% de CV
Grupo de suero 1	4,959	0,154	3,11	0,263	5,30	0,305	6,15
Grupo de suero 2	19,034	0,519	2,73	0,608	3,19	0,799	4,20
Grupo de suero 3	199,870	3,905	1,95	4,195	2,10	5,731	2,87
Control 1	9,899	0,312	3,15	0,267	2,70	0,411	4,15
Control 2	99,561	2,468	2,48	1,507	1,51	2,892	2,90

#### Límite de blanco (LoB)

El LoB del ensayo anti-CCP es de 0,500 U/ml.

#### Límite de detección (LoD)

El LoD del ensayo anti-CCP es de 0,783 U/ml.

#### Límite de cuantificación (LoQ, Limit of Quantization)

Se define como la concentración de anticuerpos IgG anti-CCP que puede medirse con un CV entre ensayos del 20 %. El LoQ del ensayo anti-CCP es de 1,00 U/ml.

#### Rango de medición

0,783-500 U/ml (se define por el límite de detección y el límite superior de la curva principal).

#### Linealidad

El ensayo es lineal entre 1,00-500 U/ml sobre la base de un estudio realizado con la orientación del documento EP6-A del CLSI. Se prepararon nueve niveles de muestras distribuidos uniformemente mediante la combinación de una muestra de suero que contenía 550 U/ml de anticuerpos IgG anti-CCP con una muestra de suero que contenía 1,00 U/ml de anticuerpos IgG anti-CCP. La media de recuperación de la muestra osciló entre el 90 % y el 110 %.

#### Especificidad analítica

La especificidad del ensayo se obtuvo a través de la adición de anti-dsDNA (800 IU/ml), IgG anti-nRNP/Sm (400 AU/ml) IgG anti-Sm (400 AU/ml), IgG anti-SS-A (400 AU/ml), IgG anti-SS-B (400 AU/ml), IgG anti-Scl-70 (400 AU/ml), IgG anti-Jo-1 (400 AU/ml) e IgG anticentrómeros (400 AU/ml) a dos muestras de suero que contenían 5,00 y 18,7 U/ml de anticuerpos IgG anti-CCP, respectivamente. No se encontraron interferencias.

#### Sensibilidad clínica

Se determinó la sensibilidad clínica de 152 muestras de artritis reumatoide confirmada (los pacientes con AR se clasificaron según los criterios del Colegio Estadounidense de Radiología [ACR, American College of Radiologists]). La sensibilidad clínica se calculó en un 70,4 %.

Categoría de la muestra	Anti-CCP (CLIA)		
	N	Positivo	% de sensibilidad

AR confirmada	152	107	70,4
---------------	-----	-----	------

### Especificidad clínica

Se determinó la especificidad clínica de 327 muestras no AR, provenientes de un grupo de 115 pacientes con otros trastornos reumáticos o no reumáticos (lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, polimiositis/dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, tiroiditis autoinmune, osteoartritis, artritis reactiva, insuficiencia renal, Virus de Epstein-Barr) y 212 personas aparentemente sanas. La especificidad clínica se calculó en un 98,2 %.

Categoría de la muestra	Anti-CCP (CLIA)		
	N	Negativo	% de especificidad
Enfermedad no AR	115	110	95,7
Personas aparentemente sanas	212	211	99,5
Total	327	321	98,2

### Interferencia endógena

Las sustancias hasta las siguientes concentraciones no interfirieron con el ensayo:

- Bilirrubina 25 mg/dl
- Hemoglobina 500 mg/dl
- Triglicérido 1500 mg/dl
- Factores reumatoides 150 IU/ml
- HAMA 40 ng/ml

### REFERENCIAS

- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis[J]. Cell 1996;85:307-310.
- Visser H, Gelinck L B, Kampfraath A H, et al. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis[J]. Annals of the rheumatic diseases, 1996, 55(3): 157-161.
- Schellekens G A, de Jong B A W, van den Hoogen F H J, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies[J]. Journal of Clinical Investigation, 1998, 101(1): 273.
- Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies[J]. Journal of Clinical Investigation, 1995, 95(6): 2672.
- Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M, et al. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: evolving concepts[J]. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2007, 44(4): 339-363.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis Rheum 2000; 43: 155-163.
- Kawano S, Saigo K, Morinobu A, et al. Metaanalysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis[J]. Ann Intern Med, 2007, 146: 797-808.
- Pruijn GJ, Vossenaar ER, Drijfhout JW, et al. Anti-CCP antibody detection facilitates early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis[J]. Current Rheumatology Reviews 2005;1(1):1-7.
- Silveira I G, Burlingame R W, von Mühlen C A, et al. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF[J]. Clinical rheumatology, 2007, 26(11): 1883-1889.
- Van Venrooij W J, Hazes J M, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis[J]. Neth J Med, 2002, 60(10): 383-388.
- Zendman A J W, Van Venrooij W J, Pruijn G J M. Use and significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology, 2005, 45(1): 20-25.
- Vossenaar E R, van Venrooij W J. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis[J]. Clinical and Applied Immunology Reviews, 2004, 4(4): 239-262.
- Combe B, Landewé R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2007, 66(1): 34-45.
- Cader M Z, Filer A, Hazlehurst J, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2011: annrheumdis143560.



#### Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.

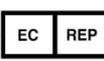
No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China  
Tél.: +86-755-21536601 Fax: +86-755-28292740



#### Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europa)

Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany  
Tél.: +49-40-2513175 Fax: +49-40-255726

### EXPLICACIÓN DE SÍMBOLOS

	Consulte las instrucciones de uso		Fabricante
	Límite de temperatura (Almacenar a una temperatura de entre 2 y 8 °C)		Fecha de caducidad
	Contiene suficiente para		Mantener alejado de la luz solar
	Este lado hacia arriba		Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Componentes del kit
	Número de catálogo		Código de lote