

DetECCIÓN DE AUTOANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ Y PRONÓSTICO DE LA ARTRITIS DE RECIENTE COMIENZO

Palabras clave: Artritis reumatoide, autoanticuerpos, diagnóstico precoz, pronóstico.

Key words: Rheumatoid arthritis, autoantibodies, early diagnosis, prognosis

Recibido: 06/06/2012
Aceptado: 30/08/2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

Ramón Suárez Zaldu,* Alicia Ramagli,* Fany Duran,* Andrea Torrens,*
Silvia López*

* Instituto Nacional de Reumatología, Montevideo, Uruguay.

Correspondencia:
Dr. Ramón Suárez Zaldu
Instituto Nacional de Reumatología.
Av. Italia 2420 CP 11.600
Montevideo, Uruguay.
Tel/fax: +598224871020
E-mail: rasuzal@gmail.com

Resumen

Introducción: Prevenir y disminuir la lesión articular en la artritis reumatoide ha sido el foco clínico en la última década. Un diagnóstico en un plazo inferior a noventa días en las artritis de reciente comienzo es fundamental para este fin. Prever la gravedad evolutiva para instaurar un tratamiento adecuado ha sido otro reto. **Objetivo:** Mostrar mediante un análisis retrospectivo la sensibilidad y especificidad de un panel mínimo de autoanticuerpos instaurado en el 2011 en el Instituto Nacional de Reumatología de Uruguay en aquellos pacientes con artritis de reciente comienzo. **Resultados:** Con el modelo utilizado, obtuvimos sensibilidad diagnóstica de 48.5% y una especificidad de 98.2% en la primera consulta, ambas muy superiores a lo conseguido con protocolos de estudio previos. **Conclusiones:** La selección de anticuerpos fue eficiente, altamente específica y tuvo sensibilidad diagnóstica útil.

Abstract

Background: Prevent and reduce the injury in rheumatoid arthritis has been the clinical focus in the last decade. A diagnosis in less than ninety days in the recent onset arthritis is essential for this purpose. Anticipate the evolutionary gravity to establish adequate treatment has been another challenge. **Objective:** To show through a retrospective analysis the sensitivity and specificity of an autoantibodies minimum panel established in 2011 at the National Institute of Rheumatology in patients with arthritis of recent onset. **Results:** We obtained sensitivity of 48.5% and a specificity of 98.2% in the first consultation date, both far superior to previous study protocols. **Conclusions:** Antibody selection was efficient, highly specific and had a useful diagnostic sensitivity.

207

Introducción

La artritis es la inflamación de una o más articulaciones y puede corresponder a diferentes enfermedades (infecciosa, microcristalina, metabólica, autoinmune y otras).¹

Se considera artritis de reciente comienzo (ARC) aquella cuya duración es inferior a 6-12 meses y su pronóstico aún no es bien conocido.

No todo síndrome poliarticular inflamatorio corresponde a una artritis reumatoide (AR). Sin embargo, la mayoría de los estudios tiende a detectar artritis reumatoide en estos casos, ya que es la patología que mayor incapacidad y repercusión social causa, siendo a su vez la más frecuente de las enfermedades autoinmunes del área reumatológica y en la que se sabe que un temprano diagnóstico mejora la morbilidad, pre-

serva la función articular y la expectativa de vida de los portadores.²

Sin embargo, no todas las poliartritis simétricas de pequeñas y grandes articulaciones tienen una enfermedad persistente y con mal pronóstico. Por esto es útil conocer desde las primeras semanas de la enfermedad el futuro de la misma, destacando que de eso dependerá la agresividad del tratamiento empleado y el pronóstico general de la enfermedad.³

Los criterios diagnósticos clásicos no son válidos para artritis de reciente comienzo, por lo que en el 2010 se optó por los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* y la *European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR)⁴ (cuadro I).

El laboratorio clínico es un pilar en la evaluación inicial al marcar los niveles inflamatorios: eritrosedimentación, proteína C reactiva, hemograma, etcétera. También desempeña un papel importante como apoyo diagnóstico al detectar autoanticuer-

pos, así como en el seguimiento evolutivo y pronóstico de las artritis de reciente comienzo. Esto ha llevado a buscar anticuerpos de mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Clásicamente se ha utilizado el factor reumatoide como principal autoanticuerpo. Su sensibilidad y especificidad diagnóstica dependen de la metodología empleada. Para seleccionar la técnica con la cual se analizarán los niveles séricos se requiere que detecte por lo menos isotipos IgM e IgG y que su especificidad alcance al menos 95%. Las técnicas turbidimétricas y nefelométricas son las más aceptadas.⁵

El avance tecnológico logrado durante las últimas décadas ha permitido que se cuente con otros anticuerpos de gran especificidad y sensibilidad, principalmente anticuerpos antipeptidos citrulinados, RA33, etcétera.

El estudio de estos autoanticuerpos en un comienzo se postuló como último recurso ante un

Cuadro I. Criterios de clasificación 2010 del Colegio Americano de Reumatología y Liga Europea Contra el Reumatismo. Ann Rheum Dis 2010; 69:1580-1588.

	Puntaje
<i>Población blanca (¿quién debe ser evaluado?), pacientes que:</i>	
1. Tienen al menos una articulación con sinovitis clínica	
2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad	
Criterios de clasificación para artritis reumatoide. Se debe sumar el puntaje de categorías A-D.	
Valores superiores a seis clasifican como artritis reumatoide:	
A. Articulaciones afectadas	
• 1 gran articulación	0
• 2 a 10 grandes articulaciones	1
• 1 a 3 pequeñas articulaciones	2
• 4 a 10 pequeñas articulaciones	3
• > de 10 articulaciones (al menos una pequeña)	4
B. Serología (es necesario al menos un resultado para la clasificación)	
• FR y CCP negativos	0
• FR o CCP débil positivo	2
• FR o CCP positivos	3
C. Reactantes de fase aguda (es necesario al menos un resultado)	
• Eritrosedimentación y proteína C reactiva normales	0
• Eritrosedimentación o proteína C reactiva elevados	1
D. Duración de los síntomas	
• Menos de seis semanas	0
• Más de seis semanas	1

Abreviaturas: FR = Factor reumatoide. CCP = Anticuerpos antipeptidos citrulinados.

cuadro clínico sospechoso con elementos inflamatorios y con factor reumatoideo negativo.⁶

A la luz de los actuales conocimientos, pensamos que el estudiar varios autoanticuerpos desde un inicio puede mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica y así acortar tiempos, sin crear conflictos entre costo y beneficio.

Hasta la última década sólo se habían definido como elementos paraclínicos de mal pronóstico altos títulos de anticuerpos y niveles elevados de marcadores de inflamación (eritrosedimentación, proteína C reactiva, fibrinógeno, etcétera).

Predecir la evolución de una artritis tiene mayor importancia para tomar decisiones terapéuticas que predecir si un síndrome artrítico reunirá, en algún momento, criterios de clasificación para una enfermedad definida.⁷

En cuanto al pronóstico, en la literatura internacional se establece que los pacientes que sólo presentan RA33 positivo desarrollan artritis de mejor evolución, si bien, la sumatoria de este anticuerpo a cualquiera de los otros determina mayor gravedad. En otros trabajos se plantea que la suma de autoanticuerpos coincide con evoluciones severas.⁸

El objetivo de este trabajo fue analizar de forma retrospectiva la eficiencia, valor predictivo positivo, sensibilidad y especificidad diagnóstica de un panel mínimo de autoanticuerpos que realizamos durante el año 2011 en el Instituto Nacional de Reumatología de Uruguay y que incluye factor reumatoideo (FR), anticuerpos antipéptidos citrulinados (CCP), RA33 y (anticuerpos antinucleares) ANA en aquellos pacientes que en su consulta médica cumplirían con las pautas clínicas de artritis de reciente comienzo (ARC), para evidenciar así el grado de adecuación de estos estudios a los requerimientos actuales de diagnóstico precoz y pronóstico evolutivo, así como su rentabilidad.

Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de un grupo de 96 pacientes pertenecientes al grupo ARC del Insti-

tuto Nacional de Reumatología del Uruguay (www.panlarea.org) catalogados según los criterios del ACR/EULAR del 2010⁴ (*cuadro I*). Los pacientes incluidos tuvieron un tiempo medio de evolución de cuatro meses y tres semanas (mínimo seis semanas, máximo 12 meses). Este grupo estuvo compuesto por 24 varones y 72 mujeres de 22 a 74 años.

Las muestras se obtuvieron en ayunas en las primeras horas del día después de que en la consulta clínica se confirmara que el paciente cumplía los criterios de inclusión en el grupo ARC.

En todos los casos se determinó:

1. Factor reumatoideo por inmunturbidimetría (FR) (Wiener Lab), el rango de referencia considerado fue < 40 UI/mL.
2. Anticuerpos antipéptidos citrulinados (CCP) ELISA (INOVA); para éstos, el rango de referencia fue < 30 UI/mL.
3. RA33 por ELISA (Ra33) (Human Lab), el rango de referencia fue < 8 UI/mL.
4. Anticuerpos antinucleares por IFI-Hep2 (ANA) (Diasorin). Fueron consideradas positivas diluciones superiores a 1/40 con fluorescencia.

Como grupo control se consideraron 178 muestras de sujetos considerados sanos. En estos casos también se realizaron FR, CCP, RA33 y ANA.

El estudio consistió en analizar qué resultados obtendríamos si en este grupo sólo se hubiera realizado FR, cuando se realizó FR y CCP y el resultado que se obtuvo con el actual panel de reacciones, ya que en todos los casos se realizó FR, CCP, RA33 y ANA.

Como método estadístico se analizaron los resultados según criterios estadísticos de Bayes (*cuadro II*).

El Comité de Ética de la Institución determinó que la metodología utilizada en este trabajo contempla los parámetros éticos del Decreto 83/1998 del Poder Ejecutivo de Uruguay. Los pacientes dieron su consentimiento firmado para participar en el grupo.

Resultados

Para poder utilizar los criterios estadísticos se consideraron positivos verdaderos (TP) aquellos test con valores superiores al rango de referencia y que clínicamente el paciente cumplía con los criterios clínicos diagnósticos para artritis reumatoide. Fueron considerados negativos verdaderos (TN) el grupo control con parámetros paraclínicos dentro del rango normal.

Fueron considerados falsos positivos (FP) aquellos pacientes del grupo control, supuestos sanos, con test superiores al rango de referencia.

Como falsos negativos (FN) se tomaron aquellos test con valores dentro del rango normal, pero que clínicamente el paciente cumplía inequívocamente los criterios diagnósticos.

El grupo de pacientes que cumplían los criterios diagnósticos se estableció como (D) y (ND) el

grupo control. El total de sujetos analizados fue considerado como (TS).

En el total (N = 96) de pacientes, 11 (11.5%) fueron positivos para FR, 21 (21.9%) para CCP, 26 (27.1%) para RA33, el IFI para ANA fue positivo en cuatro (4.2%). Algunos de los pacientes tuvieron dos o más anticuerpos positivos.

En el grupo control hubo tres FR positivos, dos CCP y un RA33 superior al rango de referencia. La prueba ANA fue negativa en todos los casos.

En el *cuadro III*, se analizan los diferentes grupos preestablecidos. El *cuadro IV* muestra el grado de sensibilidad y especificidad diagnóstica de cada grupo, así como el valor predictivo positivo alcanzado y la eficiencia de los test.

Conclusión

El panel implantado en 2011 en nuestra Institución tuvo una sensibilidad diagnóstica superior (48.9%) a las experiencias previas en las que utilizábamos sólo estudio de factor reumatoideo (36.4%) de forma única o conjunta con anticuerpos antipéptidos citrulinados (41.6%), ya sea de forma escalonada o en visita única (*cuadro IV*).

210

Cuadro II. Criterios estadísticos de Bayes.

Sensibilidad $p(A/B) = TP/D$
 Especificidad $p(Ac/Bc) = TN/FP$
 Valor predictivo positivo $p(A/Bc) = TP/(TP + FP)$
 Eficiencia $p(A/B)p(Ac/Bc) = (TP + TN)/TS$

Donde: TP es positivos verdaderos, TN negativos verdaderos, FN falsos negativos, FS falsos positivos, D sujetos con la enfermedad, ND sujetos sin la enfermedad y TS total de sujetos

Cuadro III. Número de casos positivos según los grupos preestablecidos.

Grupo	Casos positivos		
	N	n	%
FR	96	35	36.5
FR + CCP	96	40	41.7
PANEL	96	47	48.9

En el grupo FR se toma a los pacientes como si sólo se les hubiera realizado FR, en el grupo FR+CCP se toma a los pacientes como si sólo se les hubiera realizado FR y CCP. En el grupo panel se considera a los pacientes con la totalidad de test realizados: FR, CCP, RA33 y ANA.

Cuadro IV. Sensibilidad y especificidad diagnóstica, valor predictivo positivo y eficiencia de los estudios paraclínicos en los diferentes grupos, siguiendo los criterios estadísticos de Bayes.

Grupo	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo positivo	
			%	Eficiencia %
FR	36.4	64.1	92.1	76.2
FR + CCP	41.6	86.4	95.2	78.5
PANEL	48.9	98.5	97.9	81.4

El grupo PANEL considera para el cálculo los resultados obtenidos de factor reumatoide (FR), anticuerpos antipéptidos citrulinados (CCP), RA33 y anticuerpos antinucleares (ANA). El grupo FR + CCP utiliza para el cálculo los resultados que se obtendrían si a los pacientes solamente se le hubieran realizado estos test. Los resultados del grupo FR contemplan los datos que se obtendrían si al paciente solamente se le hubiera realizado FR.

El panel aumentó notoriamente la especificidad diagnóstica (98.5%) frente a la detección única de FR (64.1%) o de forma conjunta FR más CCP (86.4%). El valor predictivo positivo pasó respectivamente de 92.1 a 97.9% con alta eficiencia 81.4% (*cuadro IV*).

La propuesta planteada, que nos ha resultado útil respecto de experiencias previas, no alcanza a cubrir nuestras expectativas; sin embargo, es un avance.

En un único paso del paciente por el laboratorio clínico y en pocos días cuenta con una probabilidad tres veces mayor de ser diagnosticado y se tiene una visión de pronóstico. Esto sentará las bases para un tratamiento precoz, de mayor eficacia y seguridad.

La reiteración del panel dentro de un plazo de tres a seis meses puede ser necesaria para definir el caso. Sin embargo, en estos periodos puede reiterarse más frecuentemente los parámetros inflamatorios: eritrosedimentación, proteína C reactiva, etcétera.

Cuando mayor sea el plazo en que permanecen negativos los anticuerpos del panel, más alejada la probabilidad de encontrarnos ante una artritis reumatoide.

El planteo pronóstico requiere un tiempo más prolongado de estudio para ser analizado. Sin embargo, partiendo de la literatura y siguiendo un camino lógico, aquellos pacientes que presentan mayor expresión de autoanticuerpos tendrán más repercusión articular o sistémica. Por otra parte, la mayor parte de los trabajos que utilizan RA33 plantean que los pacientes que solamente expresan éste

como único anticuerpo desarrollan enfermedades de menor riesgo y mejor pronóstico.

El costo beneficio de realizar este panel es bueno. Recordemos que muchas veces, ante la no protocolización de los estudios o ante la baja sensibilidad que ofrece la paraclínica en la artritis de reciente comienzo, existe repetición en la solicitud de estudios, que no sólo no muestra beneficio, sino que aumenta los costos sin obtener resultados ni respuestas claras. Esto sin tomar en cuenta los riesgos de un diagnóstico tardío o un tratamiento inadecuado en este tipo de pacientes con los costes económicos y sociales que esto implica.⁹

Referencias

1. Kwasnicka A, Samanta T, Shupak R. Rheumatoid arthritis: An approach to an early diagnosis and treatment. *Univ Tor Med J* 2002; 79: 117-125.
2. Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-365.
3. Breddvel FC, Kladen JR. An appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 627-633.
4. Aletaha D, Tuhina N, Silman A et al. Criterios de Clasificación del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
5. Moore T. *Clin Biochem* 1993; 26: 75.
6. Schellekens GA, De Jong BA, Van den Hoogen FH, Van de Putte LB, Van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 278-201.
7. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39 (suppl 1): 24-29.
8. Young A. Early rheumatoid arthritis. *Rheum Clin N Am* 2005; 31: 659-679.
9. Young A, Dixwy J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P et al. How functional disability in early rheumatoid arthritis affect patients and their lives? *Rheumatology* 2000; 39: 603-611.