

Importancia de indicar e interpretar las pruebas de autoanticuerpos

Significance of Indicating and Interpreting Autoantibody Tests

Elena Kokuina

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras." La Habana, Cuba.

RESUMEN

La aceptación y la relevancia de los autoanticuerpos se evidencia por su creciente incorporación en los criterios diagnósticos y de clasificación de las enfermedades autoinmunes. Una de las preocupaciones actuales, derivadas del uso ampliado de los autoanticuerpos, es la conservación del uso adecuado, en contraposición con el uso indiscriminado que genera un aumento de resultados falsos positivos que conducen a costosos errores en el diagnóstico, seguimiento, e incluso, tratamiento del paciente. Este artículo intenta resumir las circunstancias en que es oportuno ordenar las pruebas de autoanticuerpos, y cómo interpretarlas para preservar su utilidad clínica y refrenar los gastos de salud.

Palabras clave: autoanticuerpos; enfermedades autoinmunes; anticuerpos antinucleares (ANA); diagnóstico.

ABSTRACT

The acceptance and relevance of auto-antibodies is evidenced by their increasing incorporation into the diagnostic and classification criteria of autoimmune diseases. One of the current concerns arising from the widespread use of auto-antibodies is the observance of adequate use, as opposed to its indiscriminating use that results in an increase of false positive results leading to costly errors in diagnosis, follow-up, and even treatment of the patient. This article attempts to summarize the circumstances when it is timely to order autoantibody tests, and how to interpret them to preserve their clinical utility and control health expenditures.

Keywords: auto-antibodies; autoimmune diseases; antinuclear antibodies (ANA); diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Los autoanticuerpos son biomarcadores diagnósticos de numerosas enfermedades autoinmunes clasificadas tradicionalmente como específicas de órgano, y no específicas de órgano, o sistémicas. La detección de autoanticuerpos ha evolucionado rápidamente en los últimos 25 años de la mano de los logros en la definición de los mecanismos patológicos, el desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas y los avances en la terapia de las enfermedades autoinmunes. La bujía promotora de estos alcances es el perfeccionamiento del diagnóstico de las enfermedades autoinmunes, el cual ha permitido la detección de un número mayor de individuos afectados por una o más enfermedades autoinmunes (3-8 % de la población; 80 % en mujeres).^{1,2} El diagnóstico autoinmune se ha ampliado en virtud del descubrimiento de nuevos autoanticuerpos, tanto en las enfermedades autoinmunes sistémicas como específicas de órgano, algunos de los cuales han permitido subsecuentemente considerar autoinmunes enfermedades como la nefropatía membranosa primaria, por su asociación con los anticuerpos anti-PLA2R,³ y la encefalitis límbica, por su asociación con los anticuerpos antirreceptor NMDA (NR2).⁴ Los perfiles serológicos de la esclerosis sistémica, la miositis, el síndrome antifosfolípido y la miastenia gravis, también han proliferado con la descripción de nuevos autoanticuerpos. En la actualidad estas enfermedades ostentan verdaderas baterías de autoanticuerpos, que pueden ser útiles para distinguir los sub-fenotipos clínicos de la enfermedad.⁵⁻⁹ Además, el valor clínico de la detección de autoanticuerpos ha trascendido del valor diagnóstico a la predicción, pronóstico y prevención de manifestaciones autoinmunes.¹⁰

El diagnóstico autoinmune ha recibido un notable impulso también a nivel nacional en la última década. Las posibilidades diagnósticas de varios laboratorios clínicos de nuestra capital han cambiado drásticamente, y nuevas estrategias se han desarrollado para el seguimiento clínico de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes.¹¹ Ya parecen lejanos los tiempos en que la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA) estaba dada por la simple tinción microscópica de los núcleos del tejido hepático o renal de rata, por la inmunofluorescencia indirecta (IFI); en la actualidad esta popular prueba ha evolucionado a la determinación sofisticada y cuantitativa de más de diez especificidades antinucleares de utilidad diagnóstica en las enfermedades reumáticas autoinmunes. Otras categorías de autoanticuerpos útiles en las enfermedades sistémicas autoinmunes como los anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), antifosfolípidos (PL) y antipeptidos citrulinados, están al alcance de los médicos de asistencia del país. La determinación de estos autoanticuerpos se realiza por diferentes metodologías adicionales a la IFI como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA), el *immunoblotting* (IB), y las de resultados rápidos como la inmunoturbidimetría automatizada y la electroquimioluminiscencia (ECLIA). El perfil de autoanticuerpos detectados por los diferentes métodos no necesariamente es el mismo. No siempre el inevitable cambio de los métodos y plataformas de la determinación de autoanticuerpos puede ser percibido en la esfera clínica.

La demanda clínica del diagnóstico autoinmune ha crecido progresivamente en los últimos 5 años en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HCQHA), expresada en un incremento notable del número de solicitudes médicas de las pruebas de autoanticuerpos por año (figura 1). Los autoanticuerpos más solicitados fueron los ANA, el factor reumatoide y los ANCA (figura 2). El uso creciente de las pruebas de autoanticuerpos muestra que el diagnóstico clínico depende, de forma creciente, de las pruebas de autoanticuerpos; ya fue estimado que el 70 % del diagnóstico médico se basa en las pruebas de laboratorio.¹² Por otra parte, la sobrecarga del laboratorio conlleva a gastos insostenibles y puede estar asociada al uso indiscriminado de las pruebas de autoanticuerpos, lo que socava su valor clínico. Se ha señalado que la sobreindicación de las pruebas se debe a la inexperiencia o desconocimiento acerca de su utilidad clínica, la falta de chequeo de resultados anteriores, la indicación según patrones de rutina, el temor a la omisión, o la complacencia al paciente.¹³

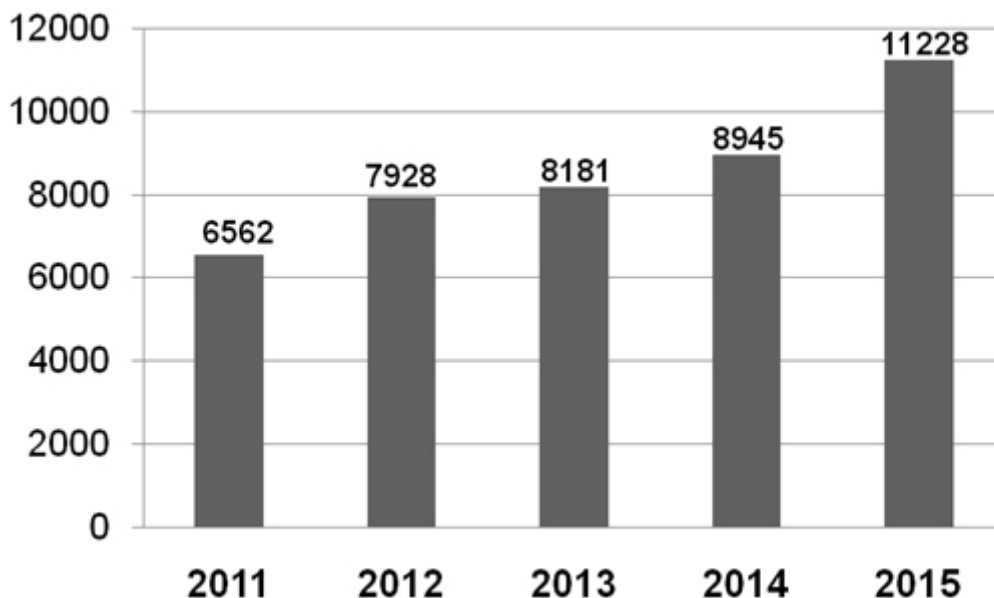
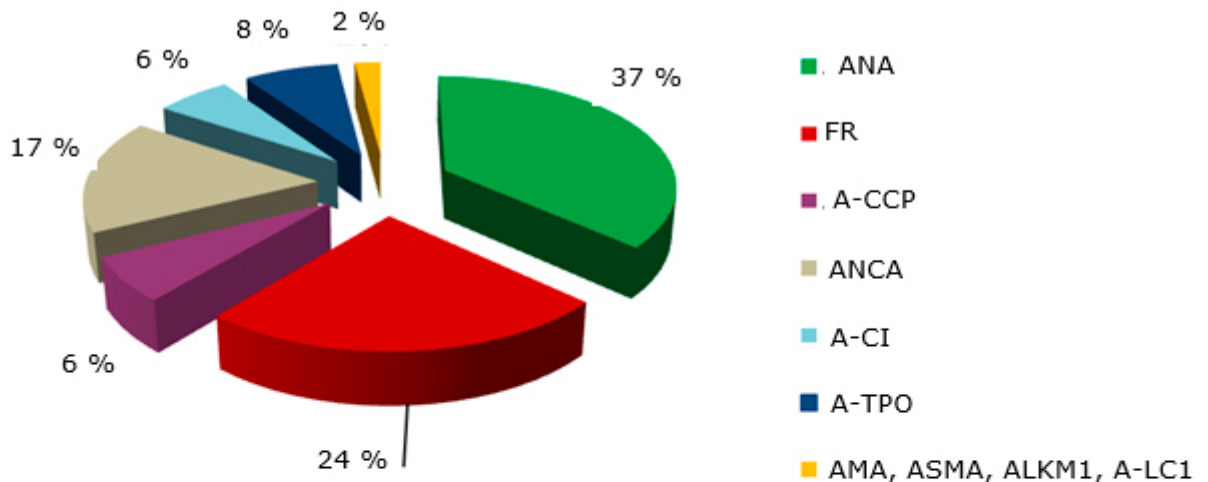


Fig. 1. Solicitudes médicas (número) de las determinaciones de autoanticuerpos en el laboratorio de inmunología del Hospital "Hermanos Ameijeiras", 2011-15.

El uso correcto y la interpretación de las pruebas de autoanticuerpos representan un desafío para el clínico de asistencia, debido a que estas pruebas presentan características únicas, diferentes a otras determinaciones de laboratorio. Las determinaciones de autoanticuerpos no son una herramienta perfecta; la sensibilidad y especificidad de la mayoría de los autoanticuerpos para el diagnóstico de enfermedad autoinmune son muy variables y la detección de autoanticuerpos puede dar resultados diferentes con los diferentes métodos.¹⁰

La intención de este artículo es enfocar sobre la necesidad del uso adecuado de las determinaciones de autoanticuerpos, para garantizar el perfeccionamiento del diagnóstico de las enfermedades autoinmunes.



ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; A-CCP: anti-péptidos cíclicos citrulinados; ANCA: anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo; A-CI: anti-cardiolipina; A-TPO: anti-peroxidasa del tiroides; AMA: anticuerpos anti-mitocondriales; ASMA: anticuerpos anti-músculo liso; A-LKM1: anti-microsomales de hígado y riñón tipo 1; A-LC1: anti-citosol del hepatocito tipo 1.

Fig. 2. Frecuencias relativas (%) de las solicitudes médicas de las distintas categorías de autoanticuerpos en el laboratorio de inmunología del Hospital "Hermanos Ameijeiras".

DESARROLLO

¿Cuándo indicar la prueba de autoanticuerpos?

Las pruebas de autoanticuerpos no son pruebas de tamizaje de enfermedades autoinmunes, por tanto, su indicación oportuna requiere de la perspicacia clínica y de la probabilidad preprueba. Antes de indicar una prueba de autoanticuerpos, el clínico debe establecer un diagnóstico tentativo basado en la historia clínica y el examen físico del paciente. El diagnóstico tentativo puede basarse en solo algunos signos clínicos característicos que indiquen la presencia de una enfermedad inmunoinflamatoria. Si la indicación de la prueba de autoanticuerpos corresponde a una probabilidad preprueba razonable, la probabilidad de obtener una información valiosa posprueba se incrementa considerablemente, pero si la probabilidad preprueba es baja, entonces aumenta la probabilidad de un resultado falso positivo.¹⁴ Por ejemplo, la solicitud de una prueba de ANA está justificada en presencia de rash malar o de fotosensibilidad, artritis inflamatoria y enfermedad renal, características propias del lupus eritematoso sistémico (LES). Obviamente, la enfermedad sospechada es lo que determina la categoría de autoanticuerpos a indicar. Uno de los errores más comunes en ordenar las pruebas de autoanticuerpos es hacerlo cuando la sospecha clínica de la enfermedad asociada es baja.¹⁵ Las situaciones clínicas que justifican la indicación de los autoanticuerpos de valor diagnóstico más relevantes fueron resumidas con maestría recientemente¹⁶ (cuadro).

Cuadro. Situaciones clínicas que requieren de las pruebas de autoanticuerpos diagnósticos¹⁶

Pruebas de autoanticuerpos	Indicaciones clínicas
Factor reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis inflamatoria reciente sin causa obvia • Diagnóstico clínico de artritis reumatoide (AR) • En consideración a la terapia agotadora de células B en paciente con AR • Paciente con síntomas secos (Sicca) • Infante con poliartritis crónica
ANA	<p>Sospecha de LES y otras ERAA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artritis con fiebre • Glomerulonefritis • Enfermedad sistémica inexplicada • Citopenias inmunes • Enfermedad neurológica inexplicada • Poliserositis • Síndrome Sicca • Fenómeno de Raynaud • Esclerosis sistémica • Púrpura palpable
ANCA	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome renal pulmonar • Insuficiencia renal rápidamente progresiva • Estenosis sub-glótica • Hemorragia pulmonar • Masa retro-orbital • Vasculitis cutánea con características sistémicas • Mononeuritis multiplex • Sinusitis crónica sin resolución • Nódulos pulmonares múltiples
Anti-fosfolípidos	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida fetal recurrente • Trombosis venosa inexplicada • Trombosis arterial inexplicada • LES

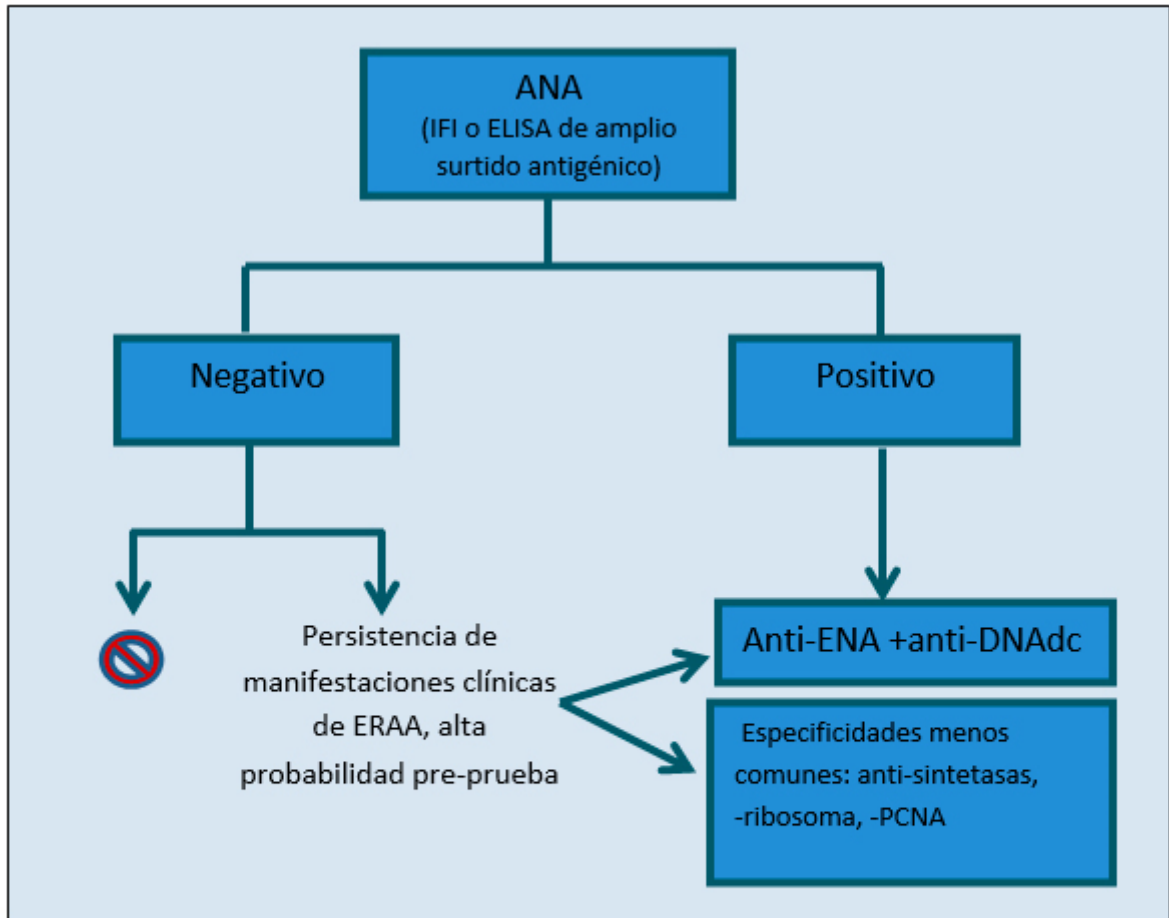
ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo; LES: lupus eritematoso sistémico; AR: artritis reumatoide; ERAA: enfermedades reumáticas asociadas a ANA (LES, síndrome de Sjögren [Sicca], esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo y miopatías inflamatorias idiopáticas).

Con la consigna de maximizar la probabilidad clínica preprueba, no pocos laboratorios han aplicado la estrategia de "la reja" (del inglés: *gating*), dirigida a restringir las solicitudes médicas sobre la base de las manifestaciones clínicas. La restricción de las solicitudes médicas de los autoanticuerpos ayuda a salvar la especificidad de la prueba, la cual se considera más importante en las enfermedades poco comunes que la sensibilidad. Sin embargo, es más común que los laboratorios brinden un servicio de "puerta abierta" a las solicitudes médicas de autoanticuerpos, donde todas las muestras son admitidas sin restricción de datos clínicos. Pero, en ese escenario, un número considerable de pruebas de autoanticuerpos positivas se detectan fuera del contexto clínico correspondiente, equivalentes a falsos positivos, lo que disminuye el rendimiento de la prueba.¹⁷ Tomemos como ejemplo la demanda médica de los ANCA, la cual es una de las que más contribuye a la carga de trabajo de nuestro laboratorio de inmunología (figura

2). Sin embargo, los ANCA son marcadores diagnósticos de vasculitis necrotizante de pequeños vasos como la granulomatosis con poliangeítis (GPA, anteriormente granulomatosis de Wegener), la poliangeítis microscópica (MPA) y su forma limitada renal, la glomerulonefritis necrotizante pauci-inmune y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, anteriormente síndrome de Churg-Strauss),¹⁸ entidades clínicas de muy baja incidencia. La incidencia de la GPA y MPA oscila entre 2,1 a 15 y entre 2,1 a 17,5 por millón respectivamente, en dependencia de las características de la población de estudio.¹⁹

Aunque los ANCA poseen notable sensibilidad y especificidad para las vasculitis sistémicas, no son exclusivos de estas entidades, y se presentan en otras categorías clínicas como las conectivopatías, neoplasias e infecciones, en las cuales carecen de relevancia clínica.²⁰ Estas circunstancias producen, que cuando los ANCA se determinan en pacientes sin criterios de selección, solamente menos de la mitad de los resultados positivos corresponden al diagnóstico de vasculitis sistémicas necrotizantes, lo que disminuye apreciablemente el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba.¹⁷ Si bien se ha logrado elevar el VPP de los ANCA con la aplicación de la estrategia de "la reja" en atención a la presencia de manifestaciones de las vasculitis sistémicas, sobre todo de la afectación renal (cuadro),²¹ la limitación de la prueba ha sido criticada, porque abre paso a la demora diagnóstica. Se ha estimado que la economía del rechazo de 25 % de las solicitudes médicas que no cumplían con los datos clínicos requeridos por la aplicación de "la reja" puede ser superada por el costo del error diagnóstico en un solo paciente.¹²

La indicación adecuada de una prueba de autoanticuerpos requiere también el conocimiento por parte del médico de asistencia de los procedimientos y algoritmos empleados por el laboratorio, para la detección de autoanticuerpos en las distintas enfermedades autoinmunes. Los algoritmos de la detección de autoanticuerpos generalmente son construidos según los lineamientos publicados en la literatura científica actual, y abarcan una sucesión lógica de métodos de alta sensibilidad para el primer nivel de análisis, seguida por métodos de alta especificidad para el nivel de confirmación. Así, la prueba de ANA se inicia con los métodos de IFI o ELISA, para detectar la presencia de estos anticuerpos en su conjunto, y se continúa con la identificación de las especificidades antinucleares involucradas por métodos como ELISA e IB. Los métodos de segundo nivel identifican los antiantígenos nucleares extraíbles (ENA) y al ácido desoxirribonucleico de doble cadena (DNAdc) en las muestras que resultaron positivas en el primer nivel. Este algoritmo ha sido implementado en nuestro laboratorio para el análisis de los ANA en los pacientes hospitalizados y ambulatorios, sin distinción de la especialidad médica que solicita la prueba (figura 3).



ERAA: enfermedades reumáticas asociadas a ANA; ENA: antígenos nucleares extraíbles; DNAdc: ácido desoxiribonucleico de doble cadena; IFI: inmunofluorescencia indirecta; ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima; PCNA: antígeno nuclear de células proliferantes.

Fig. 3. Algoritmo de detección de los anticuerpos antinucleares (ANA) aplicado en el Hospital "Hermanos Ameijeiras".

El análisis de los ANA de primer nivel es lo suficientemente sensible para detectar las especificidades antinucleares más comunes, por lo que estas se suponen ausentes si los ANA son negativos. En consideración a este protocolo de análisis de los ANA, se recomienda no indicar las especificidades antinucleares individuales como anti-DNAc, -Sm, -RNP (ribonucleoproteínas), -SSA/Ro, -SSB/La, -Scl70 y otras, sin obtener antes un resultado positivo de ANA del primer nivel de estudio, a menos que se trate de paciente con persistencia de manifestaciones propias de enfermedad reumática autoinmune (cuadro). En este sentido, se sugiere no indicar ANA frente a síntomas inespecíficos como fatiga, dolor o mialgia, tampoco en pacientes con fibromialgia.²² La prueba de los ANA se indica como criterio diagnóstico de varias enfermedades reumáticas asociadas a ANA (ERAA), como el LES, el síndrome de Sjögren (Sicca), la esclerosis sistémica, la enfermedad mixta del tejido conectivo y miopatías inflamatorias idiopáticas, por lo que una vez obtenidos los resultados, no es necesario volver a indicarla. Una segunda evaluación de la presencia de autoanticuerpos con fines diagnósticos, solo se justifica cuando el resultado no encaja en el contexto de los parámetros clínicos, en este caso, por desconfianza de la metodología aplicada. Las evidencias actuales señalan que los ANA se mantienen en niveles séricos estables en un individuo a

través del tiempo, por lo que sus prescripciones seriadas no son útiles en el seguimiento de los pacientes con ERAA.^{14,23} Otro asunto diferente es que determinadas especificidades de anticuerpos como los anticuerpos anti-DNAc, antinucleosoma y anti-C1q varían sus niveles séricos paralelo a la actividad de la enfermedad del LES, y entonces sus mediciones son muy útiles en la evaluación del estado de actividad de la enfermedad y del efecto inmunosupresor de la terapia en los pacientes con LES. La cuantificación sérica de estas especificidades individuales marcadoras de actividad está indicada en el seguimiento clínico de los pacientes con LES, conjuntamente con otros indicadores de laboratorio de actividad de la enfermedad como las fracciones del complemento sérico y pruebas hematológicas y de función renal.^{11,24} Aparte del ejemplo del LES, los autoanticuerpos de monitoreo o seguimiento del resto de las enfermedades autoinmunes son muy escasos y controvertidos.

Interpretación del resultado de la prueba de autoanticuerpos

La interpretación del resultado de la prueba de autoanticuerpos es un paso crítico de la cadena diagnóstica. Los errores en la interpretación de una prueba se pueden transformar en perjuicio y efectos adversos en los pacientes. La interpretación de las pruebas de autoanticuerpos, como la de cualquier otra determinación de laboratorio, depende de: 1) la situación clínica (probabilidad preprueba); 2) las características diagnósticas de la prueba (sensibilidad, especificidad, valor predictivo y razón de verosimilitud); y 3) el objetivo de la prueba (confirmación o exclusión del diagnóstico).¹⁶ Lo primero y principal es que los resultados deben interpretarse en el marco de los síntomas y signos clínicos del paciente. Una prueba de autoanticuerpos no establece el diagnóstico por sí misma, el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas se construye por la evidencia de afectación de diversos sistemas de órganos, donde la presencia de autoanticuerpos es uno de los criterios de clasificación de la enfermedad, como ha sido establecido para la clasificación del LES,²⁵ la esclerosis sistémica,²⁶ el síndrome de Sjögren,²⁷ la enfermedad mixta del tejido conectivo,²⁸ la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo,²⁹ el síndrome antifosfolípidos,³⁰ la artritis reumatoide (AR)³¹ y las vasculitis asociadas a ANCA.³² Cada una de estas enfermedades está asociada con diferentes especificidades y perfiles de autoanticuerpos. Pero el conflicto está dado porque los autoanticuerpos no están presentes en todos los pacientes con la enfermedad asociada, ni son exclusivos de la enfermedad, es decir, para la gran mayoría de los autoanticuerpos la sensibilidad y especificidad diagnósticas están por debajo del 100 %; por tanto, para hacer una interpretación correcta de la prueba de autoanticuerpos, el clínico debe conocer las características diagnósticas de los métodos empleados en el laboratorio donde remite los pacientes.

Cada método de detección de autoanticuerpos posee sus propias características clínicas, y esa es la razón de la discordancia que puede existir entre los resultados de un mismo autoanticuerpo determinado por métodos diferentes. Las características diagnósticas del método aplicado como la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo y la razón de verosimilitud (LRs; del inglés: *likelihood ratios*), deben incluirse en el informe del resultado por los especialistas de laboratorio, o ser obtenidas por el clínico mediante la comunicación con el laboratorio. Cuanto más altos sean estos indicadores, más valioso es el autoanticuerpo para el diagnóstico correspondiente. Las LRs contrastan la proporción de individuos con y sin la enfermedad, con un resultado determinado de la prueba diagnóstica, e influyen en la probabilidad de tener una enfermedad dada.³³ Una LR positiva de 7,6 indica que un resultado positivo de la prueba tiene una probabilidad 7,6 veces mayor de corresponder a un individuo con una enfermedad dada, que sin esta. Como guía de interpretación de las LRs se puede considerar que:

- LRs positiva y negativa= 1: no existe efecto sobre la probabilidad preprueba;
- LR positiva entre 5 y 10+ o LR negativa < 0,2: existe un efecto fuerte sobre la probabilidad pre y posprueba.³³

Las LRs son los indicadores más recomendados para calcular la probabilidad posprueba del diagnóstico. La utilización de los valores predictivos positivo y negativo debe ser con cautela, porque estos indicadores se afectan considerablemente por la prevalencia de la enfermedad.³⁴

Otro escollo en la interpretación de la prueba de autoanticuerpos es la variabilidad de los resultados entre laboratorios. Lamentablemente, los resultados de las pruebas de autoanticuerpos de un laboratorio no son totalmente reproducibles ni comparables con los de otros laboratorios. La estandarización de las pruebas de autoanticuerpos se encuentra aún en su "infancia", de hecho, la armonización y estandarización de la determinación de autoanticuerpos, así como la uniformidad en la nomenclatura utilizada en los informes de los resultados sigue siendo el reto mayor de las determinaciones de autoanticuerpos.¹⁰ Las principales causas de las discrepancias de los resultados entre laboratorios son la variabilidad intrínseca de los analitos y reactivos, así como la heterogeneidad de los métodos.³⁵ Los resultados de métodos subjetivos como la IFI para la detección de los ANA y ANCA son los más afectados, títulos de la misma muestra del paciente pueden variar enormemente entre los laboratorios, desde 1:32 hasta 1:5120 para los ANA.³⁶ Un primer paso para la estandarización de la serología autoinmune es la producción de materiales de referencia adecuados para la calibración y control de calidad, que permitan elevar la confiabilidad del método, también se requiere utilizar las mismas unidades de medida y los mismos valores de corte.¹⁰ Las iniciativas de la armonización de las pruebas de autoanticuerpos ya han sido emprendidas por varios comités y organizaciones internacionales.³⁷ Se prevé que la solución para la armonización y la reducción del error humano de las pruebas de autoanticuerpos será la introducción de la automatización en los laboratorios de diagnóstico autoinmune. Ya se encuentran disponibles en el mercado al menos seis sistemas automáticos para la detección de ANA, ANCA y anticuerpos anti-DNAc.^{38,39} En un futuro cercano los métodos subjetivos y semicuantitativos serán desplazados por sistemas automatizados de alta precisión que permiten una medición más exacta de las concentraciones de autoanticuerpos y reducen la variabilidad analítica.³⁹

Es de gran ayuda en la interpretación de los resultados la consideración de la concentración o los niveles séricos del autoanticuerpo. Mientras mayor es la concentración del autoanticuerpo, mayor es su especificidad. Se recomienda clasificar los resultados respecto a los valores de referencia en débil positivo, positivo y fuertemente positivo. Para los ANA por IFI se considera como títulos bajos: 1:40, 1:80; medios: 1:160, 1:320 y 1:640; y altos: los \geq 1:1280.⁴⁰ En los ensayos cuantitativos, como los ELISA, los títulos que no sobrepasan el doble o el triple del valor de referencia son bajos o moderados, mientras que los mayores en tres o cuatro veces ese valor se consideran elevados.³¹ En general, se puede afirmar que el valor predictivo positivo de un autoanticuerpo debe considerarse en relación con su concentración o título y su especificidad antigénica. Son numerosos los autoanticuerpos que se han incluido en los criterios de clasificación de enfermedades autoinmunes en virtud de su alta especificidad para la enfermedad asociada, como son, por ejemplo, los anti-DNAc y los anti-Sm para el LES; los anticardiolipinas para el síndrome antifosfolípido y los antipéptido cíclico citrulinado para la AR, lo que significa que su presencia en el paciente otorga un criterio diagnóstico de la enfermedad asociada. Sin embargo, aún los autoanticuerpos marcadores de enfermedades autoinmunes en títulos bajos pierden valor diagnóstico.⁴¹

Además de la concentración y la especificidad antigénica, el otro factor a considerar en la interpretación del valor clínico de los autoanticuerpos es el isotipo. La contribución del isotipo del autoanticuerpo varía con la especificidad antigénica. Mientras que la detección de las especificidades de los ANA y los ANCA depende fundamentalmente del isotipo IgG, el cual se considera el más patogénico en las enfermedades asociadas a estos anticuerpos, las determinaciones de otras familias de autoanticuerpos, como los anti-PL deben dirigirse a la detección de los isotipos IgG e IgM,³⁰ o al isotipo IgA para los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (TGT) de la enfermedad celíaca,⁴² según el isotipo reconocido en los criterios diagnósticos de cada enfermedad.

La circunstancia que limita la interpretación de las pruebas de autoanticuerpos, es que estos son mucho más frecuentes que las enfermedades autoinmunes.^{10,14,41} La presencia de un autoanticuerpo por sí misma, no constituye una anomalía, ya que muchas personas sanas presentan autoanticuerpos en su circulación; los ANA, por ejemplo, se han detectado en más del 25 % de la población general y en el 2,5 % a títulos altos.^{43,44} Los autoanticuerpos han sido detectados en poblaciones de muy diversas etnias y razas por numerosos métodos de análisis. El género femenino y la edad son los factores de riesgo más relacionados con la presencia y niveles altos de autoanticuerpos en la población.⁴⁵ El efecto de la edad sobre la producción de autoanticuerpos es sustentado fundamentalmente por la hipótesis de la inmunosenescencia asociada a fallos de la regulación de la respuesta inmune en la senectud.⁴⁶ El resultado de un autoanticuerpo puede ser positivo también por otras múltiples causas no autoinmunes, entre las que se destacan las enfermedades infecciosas, neoplásicas, administración de fármacos y exposición ambiental,⁴⁷⁻⁴⁹ por lo cual la interpretación de la positividad de un autoanticuerpo indicado inadecuadamente, fuera del contexto de los síntomas de la enfermedad asociada, representa un dilema clínico para el médico de asistencia.

Varios estudios han demostrado que cuando la prueba de anticuerpos se aplica con poca probabilidad clínica preprueba, el valor predictivo de la prueba decae notablemente, lo que puede conducir a error en el diagnóstico, un seguimiento innecesario y hasta un tratamiento inapropiado.^{40,50} Un resultado positivo de autoanticuerpo en un paciente asintomático puede obedecer no solamente a la indicación inadecuada de la prueba, sino a razones metodológicas relacionadas con la aplicación por parte del laboratorio de pruebas combinadas (combinación de cortes de tejido hepático, renal y de estómago de roedor como sustrato de la IFI), y de sistemas de ensayo que invaden el mercado actual que detectan, simultáneamente, múltiples especificidades de autoanticuerpos. Estas plataformas de pruebas pueden revelar positividad de autoanticuerpos no relacionadas con el problema clínico original del paciente, denominadas entonces como "inesperadas". El significado clínico de la positividad "inesperada" u ocasional de autoanticuerpo es aún desconocido.⁴⁵ Una recomendación al respecto es considerar el papel predictivo de los autoanticuerpos, porque su producción puede preceder en años los síntomas de la enfermedad autoinmune, como ha sido demostrado para los anticuerpos antimitocondriales (AMA-M2) en la cirrosis biliar primaria (CBP),⁵¹ los antipéptido citrulinado cíclico y el factor reumatoide en la AR,⁵² y los ANA en el LES.⁵³

Aunque el adelanto de los autoanticuerpos a la enfermedad fue recibido con entusiasmo, porque obviamente, este hecho ofrece una oportunidad de intervención y prevención del desarrollo de las manifestaciones clínicas,⁵⁴ los estudios que sobrevivieron sugieren actuar con cautela frente a los individuos asintomáticos positivos de autoanticuerpos, y en atención a las distintas especificidades de autoanticuerpos. Respecto a los ANA, los estudios de seguimiento han demostrado que su presencia en individuos asintomáticos está asociada a una incidencia baja de enfermedades reumáticas autoinmunes,⁴⁵ y que el valor predictivo de los ANA positivos, incluso en títulos altos, para el LES (< 3 %)

y las otras ERAA (< 10 %) es muy pobre, lo que permite concluir que la positividad de los ANA, en ausencia de síntomas, por lo general carece de significado clínico.^{40,50} Sin embargo, es diferente el significado de la presencia "inesperada" de los autoanticuerpos que están más relacionados con la patogenia de la enfermedad, como los AMA-M2 en la CBP, lo que justifica recomendar que los individuos asintomáticos positivos de anticuerpos AMA-M2 sean seguidos con pruebas de función hepática.⁵⁵ Igualmente, un resultado positivo "inesperado" de los anticuerpos anti-PL como los anticardiolipinas y anti-beta 2 glicoproteína I, criterios para el síndrome clínico asociado y considerados como protrombóticos, se interpreta como un factor de riesgo para el primer evento tromboembólico.⁵⁶ Los portadores de anticuerpos anti-PL (individuos sin eventos trombóticos previos) deben estar orientados hacia la prevención de trombosis (tromboprofilaxis) mediante el control estricto de los factores adicionales de riesgo vascular; mientras que, la presencia de múltiples anticuerpos anti-PL y/o en título elevado requiere la consideración de terapia con dosis bajas de aspirina.^{57,58}

La enfermedad celíaca es una de las que más depende de la detección de autoanticuerpos por varias razones: su sintomatología es diversa e inespecífica, y puede no expresarse claramente en una proporción considerable de pacientes, sobre todo, en los que ya tienen una enfermedad autoinmune primaria;⁴¹ el otro criterio diagnóstico es histológico, que se obtiene de manera invasiva mediante la biopsia duodenal, y el hecho de que la sensibilidad y la especificidad de los anticuerpos anti-TGt clase IgA y antipéptidos de la gliadina desamidada (DGP) clase IgA son altas.⁵⁹ Por tanto, incluso en el tamizaje de la población general, un resultado positivo de anticuerpos anti-TGt IgA confiere el diagnóstico de enfermedad celíaca.⁶⁰ Aunque algunos autores encuentran una especificidad absoluta de los anticuerpos anti-TGt clase IgA en títulos altos para la enfermedad celíaca,⁶¹ el consenso general reconoce la biopsia intestinal como el criterio de confirmación que no puede ser reemplazado por la serología.^{42,62}

Cada vez un número mayor de especificidades de autoanticuerpos son detectados por las tecnologías actuales de laboratorio, lo que con gran probabilidad incrementará las reactividades "inesperadas" de autoanticuerpos. Como regla, cabe destacar que la presencia de autoanticuerpos en el suero no equivale a enfermedad autoinmune. Cualquier sospecha de la enfermedad autoinmune necesita confirmación. Además de cumplir con las estrategias de las guías diagnósticas actualizadas de las enfermedades asociadas a la presencia de autoanticuerpos, se debe asegurar un manejo ético y comunicativo con el paciente portador de autoanticuerpos. Por otra parte, se espera que en un futuro cercano el concepto del autoanticuerpo marcador de cada enfermedad autoinmune, sea reemplazado por el del perfil de biomarcadores proporcionado por las tecnologías venideras con capacidad del análisis simultáneo de centenares de mediadores de la respuesta inmune e inflamatoria, sus genes y vías de señales, que permitirán subclasificar las enfermedades autoinmunes en fases evolutivas, y acertar objetivamente en el diagnóstico.

CONCLUSIONES

La indicación oportuna de una prueba de autoanticuerpos es la garantía de su correcta interpretación, mientras que la indicación innecesaria puede dar lugar a resultados falsos positivos que desencadenan múltiples consecuencias adversas, como errores en el diagnóstico, inútiles seguimientos de laboratorio, e incluso, tratamientos inapropiados. No desalentamos la solicitud médica de las determinaciones de autoanticuerpos, alentamos su uso selectivo basado en una

esmerada consideración de la presencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad autoinmune en el paciente. Ante un resultado positivo de autoanticuerpos, el clínico debe saber explicar al paciente que la prueba serológica es solo un aspecto de la evaluación diagnóstica, y no equivale a la presencia de la enfermedad. Estas simples acciones podrán mejorar la utilidad de las pruebas de autoanticuerpos y contribuir a reducir los gastos de salud inflados por las pruebas innecesarias y sus consecuencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11:754-65.
2. Tozzoli R, Sorrentino MC, Bizzaro N. Detecting multiple autoantibodies to diagnose autoimmune comorbidity (multiple autoimmune syndromes and overlap syndromes): a challenge for the autoimmunologist. *Immunol Res.* 2013;56:425-31.
3. Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361:11-21.
4. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:380-90.
5. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2013;12:340-54.
6. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, Durieu I, Durupt S, Dutertre M, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13:883-91.
7. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun.* 2014;(48-49):122-7.
8. Roggenbuck D, Egerer K, von Landenberg P, Hiemann R, Feist E, Burmester GR, et al. Antiphospholipid antibody profiling: time for a new technical approach? *Autoimmun Rev.* 2012;11:821-6.
9. Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev.* 2013;12:918-23.
10. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev.* 2015;14:555-63.
11. Kokuina E, Estévez del Toro M, Gutiérrez Rojas A, Ortiz Labrada A, Sánchez Bruzón Y, Pérez Campos D, et al. Identificación de predictores serológicos de recaída en pacientes con lupus eritematoso sistémico: estudio prospectivo de 12 meses. *Rev Cubana Med [serie en Internet].* 2016 [citado 6 de Noviembre de

2016];55(1). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

12. Lock RJ. Rational requesting or rationing testing? *J Clin Pathol.* 2004;57:121-2.

13. Kwok J, Jones B. Unnecessary repeat requesting of tests: an audit in a government hospital immunology laboratory. *J Clin Pathol.* 2005;58:457-62.

14. Wiik AS, Bizzaro N. Missing links in high quality diagnostics of inflammatory systemic rheumatic diseases It is all about the patient! *Autoimmun Highlights.* 2012;3:35-49.

15. Monica Bhagat M, Sehra ST, Shahane A, Kwan M. Utility of immunologic testing in suspected rheumatologic disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:405.

16. Aggarwal A. Role of autoantibody testing. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:907-20.

17. Sinclair D, Saas M, Stevens J. The effect of asymptom related "gating policy" on ANCA requests in routine clinical practice. *J Clin Pathol.* 2004;57:131-4.

18. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.

19. Gibelin A, Maldini C, Mahr A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: Vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:264-73.

20. Edgar JDM. The clinical utility of ANCA positivity. *Ann Rheum Dis.* 1996;55c:494-6.

21. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int.* 1998;53:796-8.

22. Qaseem A, Alguire P, Dallas P, Feinberg LE, Fitzgerald FT, Horwitch C, et al. Appropriate use of screening and diagnostic tests to foster high-value, cost-conscious care. *Ann Intern Med.* 2012;156:147-9.

23. Yazdany J, Schmajuk G, Robbins M, Daikh D, Beall A, Yelin E, et al. Choosing Wisely: The American College of Rheumatology's Top 5 List of Things Physicians and Patients Should Question. *Arthritis Care Res.* 2013;65:329-39.

24. Sui M, Lin Q, Xu Z, Han X, Xie R, Jia X, et al. Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis. *J Clin Immunol.* 2013;33:378-87.

25. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:17-25.

26. Leroy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, MedsgerTA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202-5.
27. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res.* 2012;64:475-87.
28. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol.* 1996;23:2055-62.
29. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:615-20.
30. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DC, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
31. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
32. Watts R. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222-7.
33. Sturgess A, Edmonds J. Improving the effectiveness of autoantibody testing in the clinic. *Autoimmun Rev.* 2002;1:273-8.
34. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res [serie en Internet].* 2014 [citado 6 de Noviembre de 2016];2014(Article ID 315179). Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2014/315179/>
35. Meroni PL, Biggioggero M, Pierangeli SS, Sheldon J, Zegers I, Borghi MO. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:35-43.
36. Self SE. Autoantibody testing for autoimmune disease. *Clin Chest Med.* 2010;31:415-22.
37. Sheldon J, Dellavance A. Strategies for building reference standards for autoantibodies. *Front Immunol.* 2015;6:194.
38. Bizzaro N, Antico A, Platzgummer S, Tonutti E, Bassetti D, Pesente F, et al. Automated antinuclear immunofluorescence antibody screening: a comparative study of six computeraided diagnostic systems. *Autoimmun Rev.* 2013;13:292-8.

39. Tozzoli R, D'Aurizio F, Villalta D, Bizzaro N. Automation, consolidation, and integration in autoimmune diagnostics. *Autoimmun Highlights*. 2015;6:1-6.
40. Volkmann ER, Taylor M, Ben-Artzi A. Using the Antinuclear Antibody Test to Diagnose Rheumatic Diseases: When Does a Positive Test Warrant Further Investigation? *South Med J*. 2012;105:100-4.
41. Bagnasco M, Grassia L, Pesce G. The management of the patient with unexpected autoantibody positivity. *Autoimmun Rev*. 2007;6:347-53.
42. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:656-77.
43. Wandstrat A, Carr-Johnson F, Branch V, Gray H, Fairhurst A, Reimold A, et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2006;27:153-60.
44. Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:325-9.
45. Carlo Selmi C, Ceribelli A, Generali E, Scirè CA, Alborghetti F, Colloredo G, et al. Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years. *Autoimmun Rev*. 2016;15:162-6.
46. Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD, Bowen TJ. Antinuclear, anticytoplasmic, and anti-Sjogren's syndrome antigen A (SS-A/Ro) antibodies in female blood donors. *Clin Immunol Immunopathol*. 1985;36:120-8.
47. Alves MF, Fraiji NA, Barbosa AC, De Lima DS, Souza JR, Dórea JG, et al. Fish consumption, mercury exposure and serum antinuclear antibody in Amazonians. *Int J Environ Health Res*. 2006;16:255-62.
48. Timuragaoglu A, Duman A, Ongut G, Saka O, Karadogan I. The significance of autoantibodies in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000;40:119-22.
49. Berlin T, Zandman-Goddard G, Blank M, Matthias T, Pfeiffer S, Weis I, et al. Autoantibodies in non autoimmune individuals during infections. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:584-93.
50. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med*. 2013;126:342-8.
51. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1996;348:1399-402.
52. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1731-6.
53. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:1526-33.

54. Hu ZD, Deng AM. Autoantibodies in pre-clinical autoimmune disease. Clin Chim Acta. 2014;437:14-8.
55. Jones DE. Autoantigens in primary biliary cirrhosis. J Clin Pathol. 2000;53:813-21.
56. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Salvatore S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. Ann Rheum Dis. 2011;70:1083-6.
57. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. Clin Exp Med. 2016. DOI 10.1007/s10238-016-0430-5.
58. Legault KJ, Ugarte A, Crowther MA, Ruiz-Irastorza G . Prevention of recurrent thrombosis in antiphospholipidsyndrome: different from the general population? Curr Rheumatol Rep. 2016;18:26.
59. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. Am J Gastroenterol. 2010;105:2520-4.
60. Nakazawa H, Makishima H, Ito T, Ota H, Momose K, Sekiguchi N, et al. Screening tests using serum tissue transglutaminase IgA may facilitate the identification of undiagnosed celiac disease among Japanese population. Int J Med Sci. 2014;11:819-23.
61. Tonutti E, Bizzaro N .Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. Autoimmun Rev. 2014;13:472-6.
62. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut. 2014;63:1210-28.

Recibido: 27 de septiembre de 2016.

Aprobado: 7 de noviembre de 2016.

Elena Kokuina. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro, # 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, La Habana, Cuba. Correo electrónico: inmunologia@hha.sld.cu