

# Cómo Interpretar los Exámenes Inmunológicos en Reumatología

Melitza Iglesias \* y Fernando Figueroa \*\*

\* Inmunóloga Clínica, Laboratorio de Inmunología, Depto. de Reumatología, Hospital San Juan de Dios

\*\* Profesor de Medicina. Universidad de los Andes

Los anticuerpos reflejan la presencia, naturaleza e intensidad de una respuesta inmune. En las enfermedades autoinmunes, esta respuesta suele formar parte del proceso de enfermedad, por lo que resulta posible utilizar la medición de autoanticuerpos con diversos fines. A veces su aparición precede en muchos años a las manifestaciones clínicas de enfermedad, como se ha descrito en la Diabetes Mellitus 1 y más recientemente en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES); pero también pueden encontrarse como parte del repertorio normal de anticuerpos presentes en individuos que no presentan enfermedad. Por ello, su preciso significado clínico y patogénico todavía plantea interrogantes al cabo de más de medio siglo de investigaciones.

En los últimos 50 años, la relación que existe entre la producción de autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas de las enfermedades reumatológicas ha sido ampliamente estudiada. Esta información ha sido crucial para definir nuevos cuadros clínicos, como el síndrome antifosfolípido<sup>1</sup>, para reordenar entidades de difícil clasificación como las vasculitis primarias y también para descifrar la inmunopatogenia y la taxonomía de las enfermedades del tejido conectivo.

Además, estos exámenes han cumplido un papel crítico en el cuidado y seguimiento de pacientes con enfermedades reumatológicas. Algunos proveen información como un marcador diagnóstico o de actividad de la enfermedad. Por ejemplo, los anti-DNA nativo o anti-Sm en el LES, los antitopoisomerasa I en esclerodermia, o los anticuerpos antipéptidos citrulinados en la artritis reumatoide (AR). Otros son relevantes en cuanto al pronóstico, complicaciones y respuesta a tratamiento. Su prevalencia y alta especificidad, en ciertos casos, han popularizado su uso como “pruebas reumatológicas”, es decir, como herramientas que permitirían excluir o incluir a un paciente en una categoría diagnóstica, mayoritariamente por el hecho

de resultar positivo para el test. En este sentido, su aplicación como paneles de tamizaje diagnóstico, muchas veces lleva a mala interpretación, terapia inapropiada y gastos redundantes debido a un mal diagnóstico.

Para minimizar estos riesgos y optimizar el uso de estos exámenes, el American College of Rheumatology (ACR) recientemente ha intentado recopilar la mejor evidencia clínica disponible, con el fin de analizar el valor diagnóstico de los autoanticuerpos de uso más común, en términos estrictamente cuantitativos, que contribuyan en forma más precisa al raciocinio clínico en cada caso. Nos referiremos más adelante a algunas de las mediciones que permiten estos análisis.

Los errores de interpretación más frecuentes obedecen a que incluso en los exámenes con alta sensibilidad y especificidad diagnóstica, el valor predictivo para la detección de enfermedad (o Valor Predictivo Positivo) es dependiente de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. Esto explica por qué un examen con alta sensibilidad y especificidad a menudo resulta falso positivo cuando se aplica a una población con baja prevalencia de la enfermedad y verdadero positivo cuando se aplica a un paciente con un cuadro clínico sugerente de enfermedad<sup>2</sup>. A modo de ejemplo, aunque los anticuerpos antinucleares (ANA), presentes en más del 95% de los pacientes con LES, o el Factor Reumatoide (FR), positivo en 70%-80% de los casos de AR, son, en cada caso, uno de los criterios de clasificación de Lupus y de AR, respectivamente; en la práctica clínica no resultan específicos para enfermedades reumatológicas, y a menudo se detectan en individuos sin patología o en pacientes con infecciones o tumores. Su principal uso es para la confirmación de una sospecha diagnóstica precisa en pacientes que presentan sintomatología sugerente de una enfermedad determinada.

Para dar una explicación cuantitativa a estos hechos, se requiere cierto conocimiento de los siguientes concep-

<sup>1</sup> Denominado como una “trombosis mediada por anticuerpos”.

<sup>2</sup> El hallazgo de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) en un individuo asintomático (con baja prevalencia de enfermedad) suele ser un falso positivo, en tanto que su positividad en un paciente con nódulos pulmonares excavados suele ser un verdadero positivo.

tos, que a continuación expresamos en forma coloquial y aritmética.

– La **sensibilidad** representa el porcentaje de los individuos **con enfermedad** que resulta **positivo** para un test. Se calcula dividiendo el número de sujetos de una cohorte con positividad para el autoanticuerpo que desarrollaron enfermedad, dividido por el número total de individuos que desarrollaron la enfermedad. Intuitivamente resulta fácil comprender que la utilidad de un test altamente sensible es dependiente también de su especificidad.

–La **especificidad** representa el porcentaje de individuos **sin enfermedad** que resultan **negativos** para un test. Se calcula dividiendo el número de individuos de una cohorte sin el autoanticuerpo y que no desarrollan enfermedad, por el número total de individuos que no desarrollaron la enfermedad. Evidentemente, un test demasiado específico pierde valor diagnóstico en la medida en que se hace poco sensible, aunque gana valor para descartar la enfermedad.

– El **valor predictivo positivo** representa el porcentaje de los **individuos que resultan positivos** para el test, y que realmente **tienen la enfermedad**. Se calcula dividiendo el número de individuos autoanticuerpos positivos en una muestra inicial y que desarrollaron enfermedad posteriormente, dividido por el número total de individuos positivos.

La mayoría de los clínicos tiene buena familiaridad con la sensibilidad y la especificidad de un examen, e incluso, con el concepto de su valor predictivo positivo o negativo. Sin embargo, un test con determinada especificidad y sensibilidad tendrá un valor predictivo diferente

según la prevalencia de la enfermedad en la población de pacientes a los que se aplique. Para corregir esta limitación se requiere de un índice o relación de probabilidad que compare la positividad que arrojará el test en los enfermos (o sensibilidad) con respecto a la positividad que tendrá el mismo test en los sanos (1-especificidad). Este índice (sensibilidad /1-especificidad) es lo que se denomina relación de probabilidad positiva o negativa o “positive/negative Likelihood Ratios” o simplemente, LR (la relación de probabilidad negativa se calcula dividiendo (1-sensibilidad) /especificidad). Un LR positivo con valor alto (p. ej  $\geq 10$ ) para un test indica que un resultado positivo aumenta en 10 veces la probabilidad de enfermedad y nos provee de una medida adicional que informa sobre cuál es la probabilidad de tener la enfermedad después de la aplicación del examen (odds post-test). Además, el LR de una segunda prueba diagnóstica puede aplicarse nuevamente al odds post-test que arrojó el primer examen diagnóstico, entregando una nueva estimación de prevalencia de la enfermedad en el caso de que ambos resultados sean positivos.

El mensaje, nuevamente, es que la decisión de realizar un test diagnóstico en un paciente en particular se debería basar en la probabilidad post-test (u odds post-test) que cabe esperar (idealmente por sobre el 50%), de acuerdo a la estimación de la prevalencia de la enfermedad en este tipo de paciente (odds pre-test) y a la magnitud del LR positivo. Si la prevalencia de la enfermedad en este grupo es tan baja, o el LR del test muy pequeño, un resultado incluso positivo no entregará información relevante (Tabla 1). Una consideración importante para el uso de estos parámetros es que el clínico debería tener una noción de las probabilidades pretest de una determinada patología en el tipo de individuo o paciente que desea estudiar.

**TABLA 1**  
**RELACION DE PROBABILIDADES**

| <b>Implicancia clínica</b><br><b>Diferencias clínicamente significativas *</b> | <b>Rango de relación de probabilidad positiva</b> | <b>Rango de relación de probabilidad negativa</b> |
|--|---|---|
| Importante   | > 10  | < 0,1   |
| Modesta  | 5-10  | 0,1-0,2   |
| Pequeña con algo de importancia  | 2-5   | 0,5-0,2   |
| Pequeña sin importancia  | 1-2   | 0,5-1   |
| Sin diferencia   | 1   | 1   |

\* Diferencias clínicamente significativas entre las probabilidades pretest y posttest. Una relación de probabilidad de 1 implica que la probabilidad posttest es exactamente igual a la probabilidad pretest, lo que significa que el test no tiene ningún valor en determinar la presencia de enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee On Immunologic Testing. Guidelines for Immunologic Laboratory Testing in the Rheumatic Disease: An Introduction. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2002; 47(4):429-433.
- Leslie D, Lipsky P, Notkins L. Autoantibodies as predictors of disease. *Journal of Clinical Investigation* 2001; 108:1417-1422.
- Solomon D, Kavanaugh A, Schur P and the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee On Immunologic Testing. Evidence-Based Guidelines for the Use of Immunologic Test: Antinuclear Antibody Testing. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2002; 47(4):434-444.
- Kavanaugh A, Solomon D and American College of Rheumatology Ad Hoc Committee On Immunologic Testing. Guidelines for Immunologic Laboratory Testing in the Rheumatic Disease: Anti-DNA antibodies. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2002; 47(5):546-555.
- Reveille J, Solomon D and the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee On Immunologic Testing. Evidence-Based Guidelines for the Use of Immunologic Test: Anticentromere, Scl-70, and Nucleolar Antibodies. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2003; 49(3):399-412.
- Arbuckle M, McClain M, Rubertone M, Harley J et al. Development of Autoantibodies before the Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349:1526-1533.
- Swaak T y Smeenk R. Detection of anti dsDNA Antibodies as a Diagnostic Tool: A Prospective Study in 441 Non-Systemic Lupus Erythematosus Patients with Anti ds-DNA Antibody. *Annal of Rheumatic Diseases* 1985; 44:245-251.
- Nielen M, van Schaardenburg D, Reesink H, Dijkmans B et al. Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50(2):380-386.
- Ulvestad E. Modelling Autoimmune Rheumatic Disease: A Likelihood Rationale. *Scandinavian Journal of Immunology* 2003; 58: 106-111.