

Anticuerpos antinucleocitoplasmáticos en atención hospitalaria: frecuencia y asociación con enfermedades reumáticas autoinmunes

► Micaela Franco^{1ab*}, Julieta Paradela^{1a}, María Zahira Bernardi^{1c}

¹ Bioquímica.

^a Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar E. Alende", Mar del Plata, Argentina.

^b Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina.

^c Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", Bahía Blanca, Argentina.

* Autora para correspondencia

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

Resumen

La determinación de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos (AAN) por inmunofluorescencia indirecta brinda información de gran utilidad en el abordaje de enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAIS): la detección de AAN, el título, y los patrones observados, así como un resultado negativo, pueden tener valor diagnóstico y/o pronóstico. El objetivo principal de este trabajo fue evaluar la utilización de los AAN en el abordaje de las ERAIS y la frecuencia y pertinencia de su solicitud en el Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende" de Mar del Plata. Se calcularon las frecuencias de: AAN positivos, patrones observados, diagnósticos asociados y salas médicas involucradas. Se realizaron pruebas de independencia (*Chi* cuadrado) para evaluar si el título dependía de la presencia de la enfermedad autoinmune y si la presencia de anticuerpos específicos dependía del título de AAN. Se detectó una frecuencia de AAN de 55%. Los patrones AC-4,5 fueron los más frecuentes. Se halló que el título de AAN dependía de la presencia de enfermedad autoinmune y que la presencia de anticuerpos específicos dependía del título de AAN. El 38% de los diagnósticos correspondió a ERAIS. Se observó la solicitud de AAN en una variedad de otros contextos clínicos en los que no estaba indicada, mayormente por salas no especializadas en autoinmunidad, en detrimento de su valor predictivo positivo. Para optimizar la calidad del proceso de atención al paciente y valorar la economía sanitaria implicada es primordial la adecuada capacitación del equipo de salud y el diálogo interdisciplinario.

Palabras clave: Autoinmunidad; Anticuerpos antinucleocitoplasmáticos; Enfermedad reumática autoinmune sistémica; Pacientes adultos

Antinuclear cytoplasmic antibodies in hospital care: frequency and association with autoimmune rheumatic diseases

Abstract

The determination of antinuclear cytoplasmic antibodies (ANA) by indirect immunofluorescence provides very useful information in the approach to systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD): the detection of ANA, their titer, and the patterns observed, as well as a negative result, can be of diagnostic and/or prognostic value. The main objective of this research was

to evaluate the use of ANA in the approach to SARD, and the frequency and relevance of its request at the Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende" from Mar del Plata. The following frequencies were calculated: positive ANA, observed patterns, associated diagnoses, and medical services involved. Independence tests (Chi square) were performed to evaluate whether the titer depended on the presence of autoimmune disease and whether the presence of specific antibodies depended on the ANA titer. An ANA frequency of 55% was detected, with AC-4,5 patterns being the most frequent. It was found that the ANA titer depended on the presence of autoimmune disease and that the presence of specific antibodies depended on the ANA titer. Thirty eight percent of the reported diagnoses corresponded to SARD. The request for AAN was observed in a variety of other clinical contexts in which it is not indicated, mostly by medical services that are not specialised in autoimmunity, in detriment of its positive predictive value. To optimise the quality of the patient care process and assess the health economy involved, adequate training of the health team and interdisciplinary dialogue are essential.

Keywords: Autoimmunity; Antinuclear cytoplasmic antibody; Systemic autoimmune rheumatic disease; Adult patients

Anticorpos antinucleocitoplasmáticos na assistência hospitalar: frequência e associação com doenças reumáticas autoimunes

Resumo

A determinação de anticorpos antinucleocitoplasmáticos (AAN) por imunofluorescência indireta fornece informações muito úteis na abordagem de doenças reumáticas autoimunes sistêmicas (DRAIS): a detecção de AAN, o título e os padrões observados, bem como um resultado negativo, podem ter grande valor diagnóstico e/ou prognóstico. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a utilização dos AAN na abordagem das DRAIS, e a frequência e relevância da sua solicitação no Hospital Geral Interzonal de Agudos "Dr. Oscar Alende" de Mar del Plata. Foram calculadas as frequências de: AAN positivo, padrões observados, diagnósticos associados e serviços médicos envolvidos. Testes de independência (Qui-quadrado) foram realizados para avaliar se o título dependia da presença de doença autoimune e se a presença de anticorpos específicos dependia do título de AAN. Foi detectada uma frequência de AAN de 55%, sendo os padrões AC-4,5 os mais frequentes. Verificou-se que o título de AAN dependia da presença de doença autoimune e que a presença de anticorpos específicos dependia do título de AAN. Trinta e oito por cento dos diagnósticos notificados corresponderam a DRAIS. A solicitação de AAN foi observada em diversos outros contextos clínicos nos quais não estava indicada, principalmente por serviços não especializados em autoimunidade, em detrimento do seu valor preditivo positivo. Para otimizar a qualidade do processo de atendimento ao paciente e avaliar a economia sanitária envolvida, são essenciais a formação adequada da equipe nos quais não estava e o diálogo interdisciplinar.

Palavras chave: Autoimunidade; Anticorpos antinucleocitoplasmáticos; Doença reumática autoimune sistêmica; Pacientes adultos

Introducción

La enfermedad autoinmune (EA) se define como la patología generada como consecuencia de la pérdida de tolerancia inmunológica en individuos genéticamente predispuestos y sometidos a factores ambientales condicionantes, en la cual la respuesta inmune adaptativa (celular y/o humoral) específica contra antígenos propios contribuye al daño tisular (1) (2) (3). En función del nivel de afectación que producen, las EA se clasifican en EA órgano-específicas, en las cuales el sistema inmunitario se dirige de manera selectiva a un órgano en particular y enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAIS), que incluyen un amplio espectro de patologías y síndromes cuya pato-

genia provoca daño en diversos tejidos y/u órganos (3) (4). Dentro de este grupo pueden mencionarse el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia, las miositis y el síndrome de Sjögren, entre otras (4).

El hallazgo de autoanticuerpos no siempre estará asociado a una patología propiamente dicha, por lo cual es importante tener en cuenta dos pilares fundamentales asociados al laboratorio de autoinmunidad: el pedido adecuadamente realizado, es decir la solicitud de las prácticas correctas en el contexto clínico indicado y la interpretación adecuada de los resultados obtenidos. En ambos aspectos, se considera esencial la función del bioquímico capacitado en autoinmunidad en el equipo interdisciplinario de salud (4) (5) (6).

Los anticuerpos antinucleocitoplasmáticos (AAN) son autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos celulares presentes en los distintos compartimentos y estadios del ciclo celular. En el laboratorio de inmunología, la técnica de mayor sensibilidad para su detección es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) con células Hep-2 como sustrato, la que permite, además, la posterior asociación con anticuerpos específicos y entidades clínicas. Esta técnica requiere de un proceso apropiadamente estandarizado y un profesional entrenado en la observación microscópica y la interpretación de los resultados.

El interés en los patrones informados de AAN ha crecido en los últimos años debido a la capacidad de descartar, reforzar la sospecha o confirmar una ERAIS, y a su vez orientar hacia una u otra patología gracias a la asociación entre un patrón y ciertas EA sustentada en la bibliografía (4) (5) (6). En la actualidad, los AAN tienen valor diagnóstico y/o pronóstico exclusivamente en las ERAIS, artritis idiopática juvenil, enfermedad hepática autoinmune y colangitis biliar primaria (4).

Es importante resaltar que, así como muchos patrones de AAN de por sí aportan información clínicamente significativa o direccionan futuras determinaciones, otros simplemente no tienen una asociación clínica clara con alguna patología. De hecho, algunas investigaciones sostienen que el hallazgo de determinados patrones se asocia con sujetos sanos e incluso con otras patologías no relacionadas a ERAIS (3) (4). La presencia de AAN en un título mayor o igual a 1:80 ha sido descripta en el contexto de enfermedades infecciosas, procesos inflamatorios e incluso en edad avanzada, la que en este último caso se relaciona al proceso de inmunosenescencia (6). Por lo tanto, realizar una solicitud de AAN en un contexto clínico sin una clara sospecha de autoinmunidad patológica puede asociarse a una prueba positiva, lo que genera una gran dificultad para interpretar su resultado y abordar acertadamente al paciente (4) (5) (6).

En el año 2014, un panel internacional de especialistas comenzó a reunirse regularmente con el fin de estandarizar la nomenclatura y clasificación de los patrones asociados a AAN y se fundó el Consenso Internacional de Patrones de AAN (ICAP, por sus siglas en inglés). Con el objetivo de armonizar el informe, desde hace varios años se recomienda nombrar cada patrón de AAN en el informe de laboratorio, con su correspondiente código alfanumérico *anti-cell #* (AC-#) (3) (4). A su vez, el mismo grupo elaboró consensos internacionales que abordaron la implicancia clínica del título de AAN, que también debe ser informado, con recomendaciones en cuanto al formato de informe. Actualmente, el valor de corte consensuado es 1:80 y el valor clínico del resultado aumenta con el incremento del título de los AAN observados. El título de 1:80 presenta una razón de verosimilitud de 0,5, mientras que el título 1:640 presenta una razón de verosimilitud de 19 (6), lo que demuestra claramente que la signifi-

cación clínica de la prueba aumenta considerablemente a mayores títulos. La detección de AAN por IFI utilizando un valor de corte de 1:80 tiene una elevada sensibilidad pero baja especificidad, razón por la cual se considera el mejor *test* en el proceso inicial de búsqueda de estos anticuerpos y es el método de *screening* de primera línea a nivel mundial. Además, el título aporta una estimación semicuantitativa de la cantidad de AAN en circulación que presenta un paciente, por lo que aporta información orientativa acerca del tipo de patología en sí y de la actividad de la misma, siempre que sea interpretado en un contexto clínico adecuado y por un especialista entrenado (4).

El Hospital Interzonal General de Agudos (H.I.G.A.) "Dr. Oscar Alende" es un centro de atención en salud ubicado en la ciudad de Mar del Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina. Se desempeña en la atención ambulatoria, emergencias e internación y constituye la única instancia de atención gratuita de alta complejidad para población adulta en la Zona Sanitaria VIII, región que comprende alrededor de 1 200 000 habitantes.

Teniendo en cuenta los conceptos mencionados, se planteó el presente trabajo con el objetivo principal de evaluar la utilización de los AAN en el abordaje de las ERAIS, y la frecuencia y pertinencia de su solicitud en el hospital.

Los objetivos específicos fueron los siguientes:

- Establecer la frecuencia de AAN positivos en pacientes internados y ambulatorios, atendidos por las diferentes especialidades médicas del hospital.
- Determinar la frecuencia de AAN positivos en pacientes internados y ambulatorios, según el grupo etario.
- Evaluar la frecuencia de los distintos patrones de AAN.
- Evaluar la relación entre el título de los anticuerpos informados y la presencia o ausencia de enfermedad autoinmune.
- Determinar la relación entre el título de AAN y la presencia de anticuerpos específicos determinados en el laboratorio.
- Registrar la presencia de controles médicos en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes en el período analizado.
- Establecer la frecuencia de pacientes con AAN positivos, con y sin diagnóstico de enfermedad autoinmune, en cada sala de atención médica.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de enfoque cuantitativo, observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo, en el Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende", Mar del Plata, Buenos Aires, Ar-

gentina. Se incluyeron todos los pacientes adultos con solicitud de determinación de AAN, ambulatorios e internados. Se trabajó únicamente con pacientes mayores de 15 años, dado que la institución sólo atiende este grupo poblacional, que concurrieron al hospital durante el período comprendido entre marzo de 2021 y julio de 2022. Este período se seleccionó considerando el tamaño muestral mínimo calculado (con 95% de confianza) de 380 pacientes. Se excluyeron del estudio los resultados de pacientes cuyas muestras llegaron al servicio como derivaciones de otros laboratorios. Finalmente, 715 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Las determinaciones implicadas en el presente estudio se realizaron en muestras de suero, en el momento de su solicitud, en el sector de Inmunología del Laboratorio del hospital.

Todas las muestras fueron analizadas para la determinación de AAN con el procedimiento de inmunofluorescencia indirecta (IFI) manual siguiendo un protocolo operativo estandarizado basado en los consensos nacionales e internacionales vigentes (2) (3). Para tal fin, se utilizaron improntas de células Hep-2 así como un conjugado IgG adecuadamente ajustado. Los resultados fueron oportunamente informados siguiendo las recomendaciones más recientes del ICAP (3). Se consideró como resultado positivo aquel con un título igual o mayor a 1:80, en base a recomendaciones del mismo consenso (3), así como se consideró un título elevado y clínicamente significativo aquel igual o superior a 1:640, también en base a la bibliografía (6). Respecto de los anticuerpos específicos evaluados, se realizó acorde a lo consignado en la solicitud médica, la determinación de anti-SSa/Ro, anti-SSb/La, anti-RNP, anti-Scl70, anti-Sm y/o de anti-Jo mediante la técnica de ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA) manual. Para la búsqueda de anticuerpos anti-DNAse se utilizó la técnica de IFI con improntas de *Crithidia luciliae*. En todos los casos, se utilizaron las marcas comerciales disponibles en el período de estudio respetando siempre los mismos protocolos estandarizados de trabajo.

Los datos de los pacientes asociados a cada solicitud médica fueron obtenidos del Sistema Informatizado de Laboratorio (LIS) y del servicio informatizado del Hospital (*intranet*), así como de la historia clínica en papel en los casos en los que se consideró necesario por falta de datos en las fuentes informatizadas. Los controles médicos de cada paciente se corroboraron mediante la actualización de consulta de cualquier servicio o sala de atención médica, en los últimos seis meses a partir de la fecha del informe del laboratorio.

Con el fin de mantener la confidencialidad de los datos de los pacientes en el momento de llevar a cabo el registro, a cada paciente se le asignó un número. Los datos fueron recolectados en planillas de Excel, donde se vinculó cada número con los resultados hallados de AAN y anticuerpos específicos. De cada paciente se registraron

datos demográficos (sexo, edad) y clínicos (diagnóstico presuntivo o confirmado asociado a la solicitud de búsqueda de AAN, y sala o servicio médico solicitante). Se registró además el resultado de la determinación de AAN (patrón de AAN observado informado a nivel competente y título correspondiente) y el resultado de la búsqueda de anticuerpos específicos. En los casos de detección de AAN superior al valor de corte y anticuerpos específicos solicitados, se registraron los resultados de los mismos.

Procesamiento de datos

El procesamiento de los datos obtenidos se realizó utilizando planillas de cálculo Excel y el *software* estadístico Infostat.

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de AAN positivos y negativos en general y en las distintas franjas etarias. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de los patrones de AAN reportables, agrupando aquellos patrones que presentaron una frecuencia absoluta menor de 5. Se dicotomizó la variable "título del anticuerpo" y se la clasificó como "título bajo" (menor de 1:640) o "alto" (mayor o igual a 1:640), considerando que el título mínimo de relevancia clínica es 1:640 (6). Se calcularon además las frecuencias absolutas y relativas de los títulos hallados en los diversos grupos etarios.

Se clasificó el conjunto de pacientes en tres clases, de acuerdo a si la persona a la cual correspondía cada resultado tenía un diagnóstico presuntivo de enfermedad reumática autoinmune, de otro tipo de enfermedad autoinmune, o que no correspondiera a ninguna de esas dos categorías. Se dejó registro de los casos en los que no se halló un diagnóstico vinculado al estudio en la solicitud ni en la historia clínica, para excluirlos del análisis estadístico posterior.

Para evaluar si había relación entre el título del AAN informado y la presencia o ausencia de enfermedad autoinmune, se realizó una prueba de independencia de *Chi* cuadrado (7) (8), fijando un nivel de significación $\alpha=0,05$.

Para simplificar el análisis posterior, el resultado de la búsqueda de anticuerpos específicos se clasificó en dos categorías: "presentó anticuerpos específicos" o "no presentó anticuerpos específicos". Se excluyeron del tratamiento estadístico aquellos casos en los que no se realizó búsqueda de anticuerpos específicos. Para determinar si había relación entre el título de AAN y la presencia de anticuerpos específicos dosados en el laboratorio, se realizó una prueba de independencia de *Chi* cuadrado, fijando un nivel de significación $\alpha=0,05$.

Por último, se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de pacientes con AAN positivos, con y sin diagnóstico de enfermedad autoinmune, dentro de cada sala o servicio médico, agrupando en una sola categoría aquellos con una frecuencia absoluta total menor de 10 para facilitar la interpretación posterior.

Resultados

Frecuencia de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos

Se evaluaron en total 715 solicitudes de AAN. Se excluyeron aquellas en las que no se realizó la determinación por detectarse algún error preanalítico en la muestra u orden correspondiente. La edad promedio de los pacientes fue de 46 años, con un rango de 15 a 83. Del total de resultados analizados, el 55% presentó AAN positivos (es decir, en un título igual o mayor de 1:80). De los resultados positivos, el 81% correspondió a pacientes ambulatorios y un 79% correspondió a pacientes de sexo femenino.

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de los resultados de la determinación de AAN en los distintos grupos etarios (Fig. 1). Se excluyeron 2 casos de pacientes cuya edad se desconocía. Se observó un incremento en la positividad de AAN al aumentar la edad, que superó el 50% a partir de la tercera década de vida. Se evidenció también un aumento en la cantidad de solicitudes de búsqueda de AAN al incrementarse la edad, hasta los 50-59 años.

Por otro lado, se analizó la distribución etaria de los títulos de los patrones de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos positivos (Fig. 2). Se observó una ma-

yor frecuencia absoluta de títulos de AAN $\geq 1:640$ en la cuarta y quinta década de vida. En el grupo de mayores de 60 años, se detectó una menor prevalencia de solicitud de AAN, así como una menor prevalencia de positividad y una mayor prevalencia de títulos bajos.

Respecto a los patrones combinados de AAN, se observaron combinaciones de patrones en 61 casos, de los cuales 54 presentaron al menos un patrón en un título $\geq 1:640$. Por otro lado, los 6 casos de combinación de patrones detectados en personas a partir de 60 años presentaron al menos un patrón de AAN en un título $\geq 1:640$.

Frecuencia de los patrones reportables de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos

Se trabajó con un total de 413 patrones de AAN observados. La frecuencia relativa de los distintos patrones de AAN informados se presenta en la Figura 3. Para facilitar la interpretación, se agruparon aquellos patrones que presentaron una frecuencia absoluta menor de 5 en la categoría "Otros". Se observó que el conjunto de patrones "AC-4,5 nucleares granulares" (informados en nivel competente) fue el más frecuentemente observado y representó la mitad de los casos. El patrón "AC-I nuclear homogéneo" fue el segundo más frecuente y dio cuenta del 20,1% de los casos.

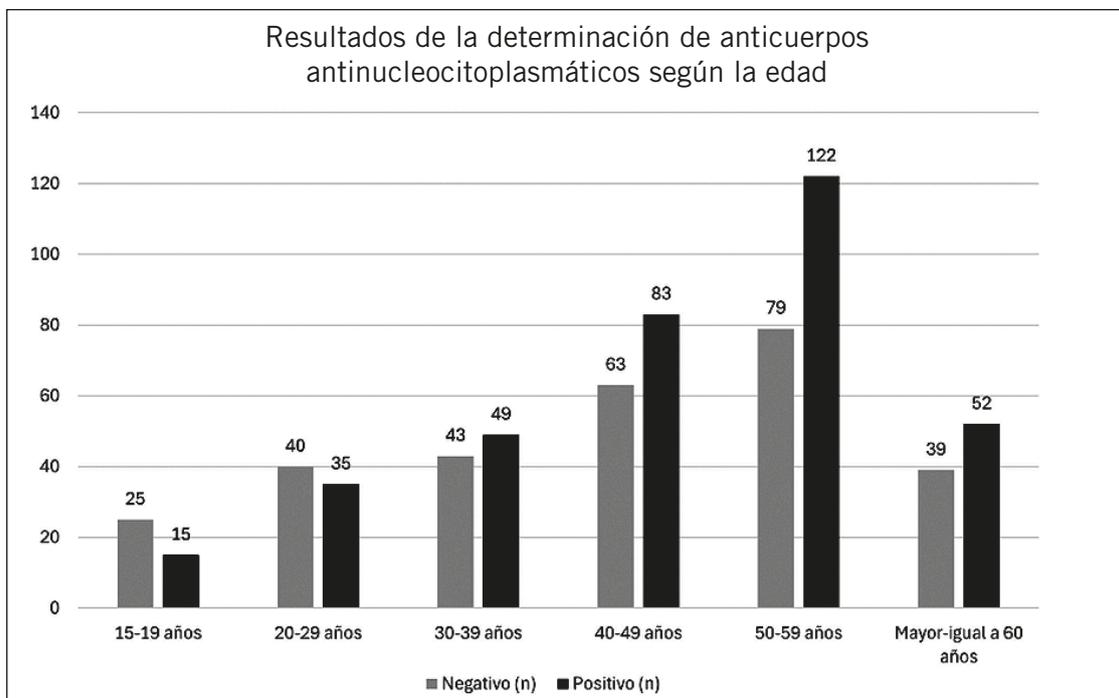


Figura 1. Resultados de la determinación de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos según la edad.

Se presentan las frecuencias absolutas de los resultados de la búsqueda de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos: negativos y positivos (título mayor o igual a 1:80), agrupadas de acuerdo a la edad

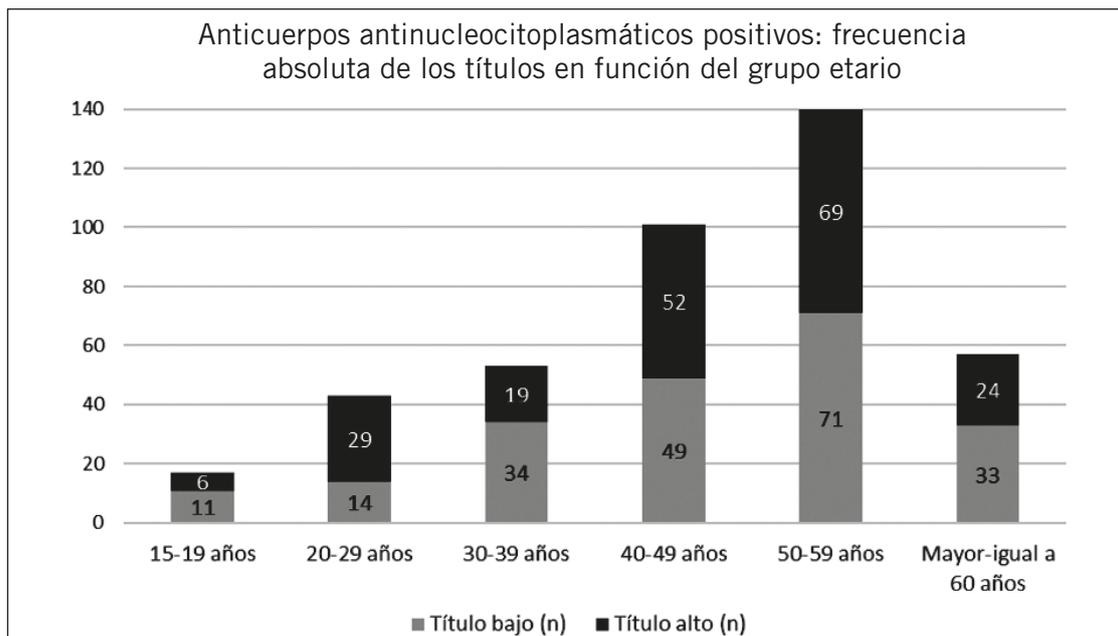


Figura 2. Clasificación de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos según grupo etario y título. Se presentan los AAN observados según el título hallado respecto al valor de relevancia clínica (1:640) y su frecuencia absoluta de presentación en los distintos grupos etarios

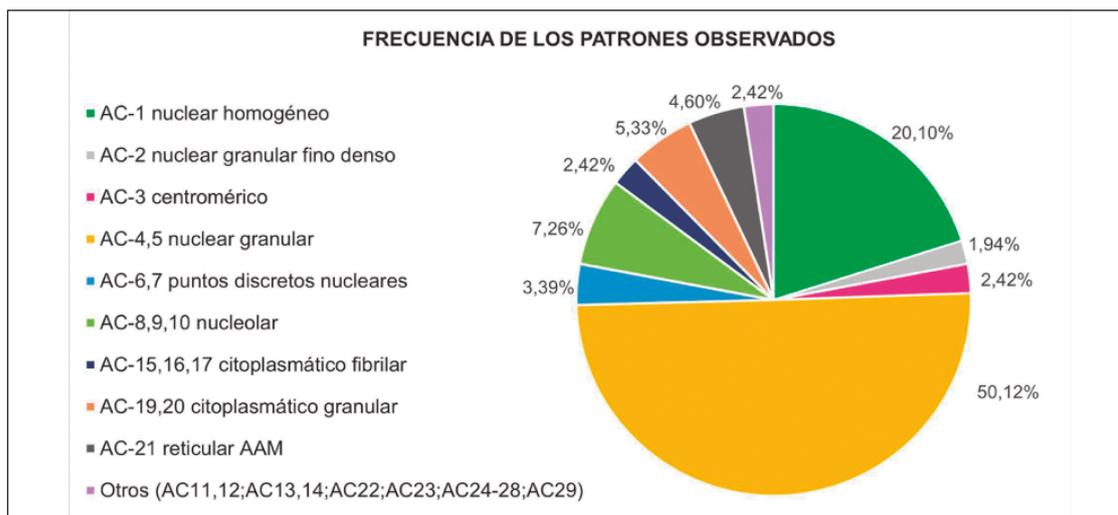


Figura 3. Frecuencia relativa de los patrones observados en el total de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos informados como positivos (título mayor o igual a 1:80)

Relación entre el título del anticuerpos reportado y el diagnóstico de enfermedad autoinmune

Al analizar las enfermedades autoinmunes informadas como diagnóstico, ya sea confirmado o presuntivo, se hallaron dos grandes grupos: las ERAIS y las enfermedades autoinmunes no ERAIS. Los diagnósticos de ERAIS incluyeron síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, LES, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de superposición, síndrome de Raynaud, ar-

tritis reumatoidea, artritis reumatoidea indiferenciada, y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. Los diagnósticos de enfermedades autoinmunes no ERAIS incluyeron colangitis biliar primaria, enfermedad hepática autoinmune, poliangitis granulomatosa, enfermedad celíaca y miastenia gravis. El 38% de los diagnósticos registrados en la totalidad de solicitudes de AAN correspondió a ERAIS. La edad promedio de este grupo fue de 46 años, con un rango similar al registrado en el grupo completo. El 91% de los pacientes eran de sexo feme-

nino. Por otro lado, se incluyó dentro de la categoría “Otros” un total de 48 diagnósticos registrados no asociados a ERAIS ni a otras enfermedades autoinmunes. Esta categoría incluyó las siguientes situaciones clínicas: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas con trombocitopenia (síndrome de HELLP), apendicitis, virus de inmunodeficiencia humana (HIV), enfermedad por virus SARS-CoV-2 (COVID-19), fibromialgia, síndrome ascítico edematoso, disnea, esteatosis, tuberculosis, psoriasis, esclerosis múltiple, cáncer, leucemia mieloide aguda, insuficiencia hepática aguda, eritromelalgia, enfermedad renal crónica, dolor abdominal funcional, enfermedad granulomatosa, accidente cerebrovascular isquémico, celulitis, polineuropatía, neuromielitis óptica, convulsiones, pancitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis, trombofilia, insuficiencia cardíaca, síndrome febril prolongado, neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad desmielinizante, insuficiencia respiratoria, contractura muscular, osteoartritis, trombosis venosa profunda, artralgiás, artrosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia hemolítica, fibrosis intersticial, lumbalgia, hipotiroidismo, diabetes, alteración del hepatograma, cirrosis y enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Para evaluar si existía relación entre el título de los anticuerpos informados y la presencia o ausencia de enfermedad autoinmune, se partió de un tamaño muestral de 411 resultados de AAN positivos. Esto se debe a que en el caso de AAN con más de un patrón, se desdoblaron los resultados para analizar cada patrón de manera independiente, llevando entonces el tamaño muestral de 351 a 411. Se excluyeron los 47 casos en los cuales no se constató diagnóstico en la solicitud del estudio ni en la historia clínica asociada al pedido, de modo que el tamaño muestral para este análisis finalmente fue de 364 patrones de AAN. Se calcularon las frecuencias observadas absolutas y relativas y las frecuencias absolutas esperadas bajo independencia, cuyos resultados se presentan en la Tabla I. Al realizar la prueba de independencia de *Chi* cuadrado, se obtuvo un valor de $p < 0,0001$, inferior al valor de significación

fijado ($\alpha=0,05$). En las condiciones analizadas, para la población estudiada, se concluye que el nivel de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos (por encima o por debajo del título de relevancia clínica fijado en 1:640) depende de la presencia de la enfermedad autoinmune.

Además, al observar los resultados, llama la atención que 137 resultados de AAN positivos no tenían inicialmente sospecha o diagnóstico de enfermedad autoinmune.

Relación entre el título de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos y la presencia de anticuerpos específicos

Para determinar si había relación entre el título de AAN y la presencia de anticuerpos específicos dosados en el laboratorio, se trabajó con 244 resultados de AAN positivos a los cuales también se les realizó búsqueda de anticuerpos específicos. Quedaron excluidos los casos en los que no se había solicitado la determinación de estos anticuerpos. Se calcularon las frecuencias observadas absolutas y relativas y las frecuencias absolutas esperadas bajo independencia (Tabla II). Al realizar una prueba de independencia de *Chi* cuadrado, se obtuvo un valor de $p < 0,0001$, inferior al valor de significación fijado ($\alpha=0,05$). En las condiciones analizadas, para la población estudiada, se concluye que la presencia de anticuerpos específicos depende del nivel de AAN (por encima o por debajo del título de relevancia clínica fijado en 1:640).

Controles periódicos en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

Si bien la determinación de AAN no está recomendada para el seguimiento de enfermedades autoinmunes, se hallaron controles médicos repetidos en el período evaluado. De los 351 pacientes con AAN positivo, 25 correspondían a controles duplicados, repetidos por orden médica (es decir 50 resultados en total) y uno, a controles triplicados. Ciento setenta y tres solicitudes pertenecían a pacientes con controles registrados en el sistema infor-

Tabla I. Título de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos y diagnóstico de enfermedad autoinmune (EA): frecuencias observadas y esperadas

		Título de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos respecto al valor clínicamente relevante (1:640)							
		≥1:640 (“alto”)			<1:640 (“bajo”)			Total	
		FAO	FAE	FRO	FAO	FAE	FRO	FAO	FRO
¿Sospecha o diagnóstico de EA?	No	39	68,88	0,28	98	68,12	0,72	137	1,00
	EA no reumática	17	13,57	0,63	10	13,43	0,37	27	1,00
	ERAIS	127	100,55	0,64	73	99,45	0,36	200	1,00
	Total	183	183,00		181	181,00		364	

FAO: frecuencia absoluta observada, FAE: frecuencia absoluta esperada, FRO: frecuencia relativa observada.

La frecuencia absoluta esperada se calculó bajo hipótesis de independencia. ERAIS: enfermedades reumáticas autoinmunes

Tabla II. Frecuencias absolutas y esperadas de detección de anticuerpos específicos en presencia de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos en un título menor de 1:640 y en un título mayor o igual a 1:640. Anticuerpos específicos estudiados: anti-SSa/Ro, anti-SSb/La, anti-RNP, anti-Sc170, anti-Sm, anti-Jo, anti-DNAs

		¿Se detectaron anticuerpos específicos?						Total	
		"No"			"Sí"				
		FAO	FAE	FRO	FAO	FAE	FRO	FAO	FRO
Título de AAN respecto al valor clínicamente relevante (1:640)	<1:640 ("bajo")	78	54,37	0,79	21	44,6	0,21	99	1,00
	≥1:640 ("alto")	56	79,63	0,39	89	65,4	0,61	145	1,00
	Total	134			110			244	

AAN: anticuerpos antinucleocitoplasmáticos; FAO: frecuencia absoluta observada; FAE: frecuencia absoluta esperada; FRO: frecuencia relativa observada. La frecuencia absoluta esperada se calculó bajo hipótesis de independencia.

matizado, 71 no presentaban control, 9 se encontraban informados como óbito luego de la solicitud evaluada y 98 no presentaban datos informatizados al respecto, por lo que se debió consultar las historias clínicas en papel.

De aquellos pacientes con resultado de AAN positivo, 54 solicitudes correspondían a diagnóstico de LES, de las cuales 48 se asociaban a un único control de la patología en el período evaluado. Siete pacientes con diagnóstico de LES presentaron 2 controles y uno de ellos tenía 3 controles en dicho período. El tiempo de seguimiento desde el diagnóstico presentó un rango de 0-23 años. Nueve pacientes no presentaban datos informatizados de fecha de diagnóstico, ni seguimiento por la sala de reumatología. Del mismo grupo, un 89% (51/57) eran pacientes de sexo femenino, con un rango de edades que abarcaba de 20 a 60 años y con una edad promedio de 44 años. Al 56% (33/57) de este grupo se le solicitó anticuerpos anti-DNAs como parte del control, los que resultaron positivos en el 42% de los casos. En cuanto al dosaje de anticuerpos específicos mediante técnica de ELISA, el 58% (33/57) presentó dosaje de anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles (a-ENAs). Al menos uno de los tipos de a-ENAs fue positivo en el 73% de los casos. De este grupo de pacientes, un 74% (42/57) presentaba controles informatizados.

Frecuencia de pacientes con anticuerpos antinucleocitoplasmáticos positivos en las salas de atención médica

Por último, se estableció la frecuencia de AAN positivo, en pacientes con y sin diagnóstico de enfermedad autoinmune, en cada servicio o sala de atención médica. Para ello, se consideraron los casos con resultado de la determinación de AAN positiva y se excluyeron los casos en los que no se pudo constatar servicio médico o diagnóstico asociados a la solicitud del estudio (26 casos sin servicio médico, 42 casos sin diagnóstico). Finalmente, se analizó un tamaño muestral de 275 solicitudes

con sus correspondientes resultados y se calcularon las frecuencias absolutas y relativas observadas (Tabla III). Los servicios o salas con una frecuencia absoluta total menor de 10 fueron agrupados en la categoría "Otros".

Se observó que el servicio de Clínica Médica y la Sala de Reumatología fueron los que presentaron más pacientes con un resultado de AAN positivo. En los demás servicios se observaron frecuencias absolutas considerablemente menores. En el servicio de Clínica Médica, la mayoría de los casos de AAN positivos (58%) no estaban asociados a ninguna enfermedad autoinmune. La situación opuesta ocurrió en los casos de Reumatología y Nefrología. En el caso de Hepatología y Hematología, la mitad de los casos de AAN positivos no estaban asociados a un diagnóstico de enfermedad autoinmune. Al analizar estos resultados es importante tener en cuenta que los servicios de Nefrología, Hepatología, Hematología y los agrupados en "Otros" presentaron una frecuencia absoluta total baja.

Discusión y Conclusiones

La búsqueda de AAN mediante inmunofluorescencia indirecta ha sido y es actualmente considerada como estándar de oro para el diagnóstico de ERAIS, pero sus limitaciones se desconocen por parte de las diferentes especialidades médicas en la mayoría de los casos, o no son tenidas en cuenta (5) (6) (9) (10) (11). Si bien esta técnica tiene elevada sensibilidad y especificidad, un porcentaje de pacientes sin enfermedad autoinmune alguna presenta anticuerpos antinucleocitoplasmáticos detectables, frecuencia que depende del título de corte utilizado. Con un valor de corte de 1:80, el porcentaje publicado en la bibliografía oscila entre 10-50% (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19). Estas prevalencias son variables, dependen del tipo de población considerada y son de alrededor del 10-20% en donantes de sangre (18) (19) y de aproximadamente

Tabla III. Frecuencias de las solicitudes de cada servicio o sala de atención médica implicado, en relación al diagnóstico asociado. Aquellos con una frecuencia absoluta total menor de 10 fueron agrupados en la categoría "Otros": Tercera edad, Alergia, Dermatología, Salud Mental, Gastroenterología, Infectología, Neumología, Unidad Coronaria, Unidad de Terapia Intensiva

Servicio o sala de atención	¿Diagnóstico de enfermedad autoinmune?						Total	
	ERAÍ		EA no reumática		No			
	FAO	FRO	FAO	FRO	FAO	FRO	FAO	FRO
Clínica Médica	47	0,36	9	0,07	76	0,58	132	1,00
Reumatología	56	0,84	1	0,01	10	0,15	67	1,00
Nefrología	19	0,90	0	0	2	0,10	21	1,00
Hepatología	5	0,28	4	0,22	9	0,50	18	1,00
Hematología	7	0,44	1	0,06	8	0,50	16	1,00
Otros*	6	0,29	2	0,10	13	0,62	21	1,00

FAO: frecuencia absoluta observada, FRO: frecuencia relativa observada, ERAÍ: enfermedad reumática autoinmune, EA: enfermedad autoinmune.

del 50% en comunidades hospitalarias (20) (21). Estos últimos datos se asemejan a los hallados en el presente trabajo, donde se detectó un 55% de AAN con título mayor o igual a 1:80. Este elevado porcentaje no implica precisamente que la población en cuestión presente enfermedad autoinmune; es decir, no en todos los pacientes donde se hizo este hallazgo la práctica tiene utilidad en el diagnóstico de la enfermedad sospechada y/o confirmada. Por el contrario, podría actuar como un factor de confusión. Es importante considerar que, dentro de las patologías descriptas en asociación con la presencia de AAN, se encuentran enfermedades inmunomediadas como la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus* y el cáncer, entre otras (22) (23) (24) (25). En este contexto se destaca que, en el presente trabajo, el 62% de los diagnósticos registrados en la totalidad de solicitudes de AAN no correspondió a ERAIS, es decir que sólo en el 38% de los casos la solicitud de la práctica en cuestión podría considerarse adecuada según las recomendaciones internacionales (9) (10).

La presencia de AAN en población sana en general se asocia a títulos más bajos que en pacientes con ERAIS y en ella usualmente se detectan títulos menores o iguales a 1:320 (26) (27) (28) (29). Los hallazgos de este estudio coinciden con la mayor parte de la bibliografía: los AAN detectados en pacientes con enfermedades no autoinmunes en general se presentan en títulos inferiores a los observados en presencia de ERAIS u otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad hepática autoinmune y la colangitis biliar primaria (30). Por lo tanto, en el momento de interpretar el resultado de una determinación de AAN, es fundamental tener en cuenta no solo el patrón observado sino también el título de anticuerpos alcanzado, especialmente si se encuentra por encima o por debajo del título 1:640 (6).

En cuanto a la distribución de AAN por sexo, la prevalencia de la solicitud y de positividad de la prueba en una

población de sexo femenino concuerda con lo publicado en la bibliografía: las ERAIS presentan mayor prevalencia en el sexo femenino (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19).

La edad de presentación de las enfermedades reumáticas autoinmunes varía según la patología; generalmente se inicia en la adultez, a excepción del LES y la artritis idiopática juvenil. La presentación de signos y síntomas en LES se describe en un rango etario que va desde los 16 hasta los 55 años, mientras que la artritis idiopática juvenil se presenta en la edad pediátrica (29). De manera general, las ERAIS suelen tener su aparición en un rango que abarca desde los 25 hasta los 61 años, con una mayor prevalencia del debut clínico entre los 40 y 60 años (29). La edad de presentación está inversamente relacionada a la calidad en la supervivencia del paciente: a menor edad, en general, la calidad de vida se ve gravemente afectada por la clínica desarrollada a largo plazo y los tratamientos asociados. En este trabajo, la mayor prevalencia de AAN se detectó en los adultos de 40 a 49 y de 50 a 59 años, lo cual concuerda con lo publicado en la bibliografía (29). En estos mismos grupos, fueron elevadas las prevalencias de AAN de altos títulos, lo que coincide con la significación clínica. Por otro lado, también se detectó un número considerable de AAN con elevado título en el grupo poblacional de adultos de 20 a 29 años, edades en las que se encuentra descrito el debut de patologías como el LES (29).

La prevalencia de AAN se incrementa con la edad, aún en población sana (28). En este trabajo, aunque el grupo poblacional evaluado no fue ese tipo de población, se observó de igual manera un incremento de la prevalencia de AAN en relación a la edad hasta los 59 años. Además, se observó una disminución de esta prevalencia a partir de los 60 años, acompañada de una menor frecuencia de solicitud de la práctica y de una mayor frecuencia de títulos bajos de AAN. En adultos de edad mayor o igual a 60 años, la incidencia de enfermedades autoinmunes es

baja (27) y, en ausencia de clínica sugerente de ERAIS, la presencia de AAN se explicaría por una combinación de causas: la presencia de AAN en sujetos sanos, la inmunosenescencia y por lo tanto el aumento de autoanticuerpos circulantes, la presencia de múltiples enfermedades que se encuentran asociadas a la presencia de AAN (cáncer, diabetes, hipotiroidismo, entre otras) y la inflamación crónica de bajo grado que se encuentra descripta en mayor prevalencia en este grupo poblacional (6) (27). Por lo tanto, conocer claramente el contexto clínico en este tipo de pacientes es fundamental; de lo contrario, los resultados positivos pueden llevar a una inadecuada interpretación. En líneas generales entonces, a lo largo de toda la vida se debe tener especial precaución al interpretar los títulos bajos de AAN en determinados contextos clínicos que podrían explicar el hallazgo sin asociarse al diagnóstico de una ERAI.

En cuanto a la distribución de patrones de AAN en la población estudiada, el mayoritariamente observado fue el nuclear granular fino/grueso (AC-4,5 a nivel competente). En este sentido, los datos obtenidos se condicen con los hallados en la bibliografía (26) (27) (28) (29). Este grupo de patrones no sólo es el más prevalente en una población con ERAIS, sino también el de mayor prevalencia, tanto en población sana como en estudios realizados a nivel de pacientes con diversas patologías no autoinmunes (22) (23) (24) (25). Cabe destacar que los patrones nucleares granulares, así como el patrón nuclear homogéneo (AC-1) (el segundo más prevalente en este estudio), se encuentran dentro de los patrones asociados con una mayor relevancia clínica (23). En conjunto, ambos patrones representaron el 70% de los AAN detectados.

Como se ha visto, la solicitud de AAN actualmente no sólo es efectuada por médicos especialistas en el área de autoinmunidad (15) (16). La gran variedad de especialidades médicas que solicitan dicha práctica se asocia a su vez a un aumento del número de resultados positivos sin relevancia clínica real, es decir, no asociados a evidencia clínica de enfermedad autoinmune (9) (10). Se ha reportado que el porcentaje de verdaderos positivos en este contexto es equivalente al porcentaje de positivos sin valor clínico real (10) (20) (21) (27) (28) (29), lo cual se observa también en los resultados obtenidos en la población estudiada. Las ERAIS son consideradas patologías raras: la prevalencia estimada a nivel mundial de LES es 47/100 000, de miopatías inflamatorias idiopáticas 14/100 000, de esclerosis sistémica 30,7/100 000 y de artritis idiopática juvenil 19,4/100 000 en niñas y 11/100 000 en niños (23). Por lo tanto, un valor de corte que aporte elevada sensibilidad, pero con una baja probabilidad previa a la prueba (probabilidad *pretest*) generará muchos falsos positivos que deberán ser interpretados adecuadamente. La utilidad de un *test* en un grupo particular de la población está dada por atributos como el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). En este caso, la escasa selectividad

en cuanto a la población en la que se solicita la búsqueda de AAN, demostrada en la variedad de diagnósticos clínicos no asociados a ERAIS ni a otras enfermedades autoinmunes, va en detrimento del VPP, lo que disminuye la utilidad de la práctica en ese grupo poblacional. Se ha observado un aumento de solicitudes en relación al abanico de especialidades médicas que año tras año incluyen la búsqueda de AAN en sus solicitudes diarias, con una disminución de la probabilidad *pretest* (5). Se ha reportado que el VPP de AAN en una población de pacientes asistentes a un hospital, como la institución analizada en este trabajo, es muy bajo para ERAIS si la solicitud no es claramente direccionada y contextualizada en la clínica de cada paciente (12). Los resultados obtenidos en este trabajo permiten concluir que, en la población estudiada, el nivel de AAN (por encima o por debajo del título de relevancia clínica fijado en 1:640) depende de la presencia de enfermedad autoinmune. Esto lleva a pensar qué implicancia tiene el hallazgo de AAN en ese grupo de pacientes cuyo diagnóstico no presenta asociación con ERAIS u otras enfermedades autoinmunes y en los que el resultado positivo de este *test* no aporta información beneficiosa en ningún proceso de diagnóstico, seguimiento y/o tratamiento (13) (14) (15) (16) (17).

En este trabajo se observó que los profesionales correspondientes a la atención de reumatología y clínica médica presentaron la mayor frecuencia de solicitudes con resultado de AAN positivo. En el primero, la mayoría de los casos se presentaban en contexto de diagnóstico de enfermedad autoinmune, mientras que en el segundo en la mayoría de los casos no se halló una enfermedad autoinmune asociada a la búsqueda de AAN. Es decir, en dicho servicio en la mayoría de los casos se partió de una baja probabilidad *pretest* con la consecuente disminución de la utilidad de la prueba y en detrimento de su desempeño clínico, lo que coincide con los resultados de múltiples investigaciones a nivel internacional (15) (20) (21). En la presente investigación se observó que algunos servicios no especializados en autoinmunidad presentaban un elevado porcentaje de AAN positivos con alto título en sus solicitudes, asociados a ERAIS u otras enfermedades autoinmunes. Se halló que la mayoría de esos casos correspondían a determinaciones utilizadas como parte de un seguimiento de una patología ya diagnosticada, una práctica que está desaconsejada. Se encontró, por ejemplo, que se realizaba seguimiento de pacientes con nefritis lúpica ya instaurada, con búsqueda de AAN además de anti-DNAs y dosaje de complementemia. Los AAN frecuentemente presentan un título elevado en nefritis lúpica, un hallazgo de gran utilidad para realizar el diagnóstico de la patología, pero cuya utilidad en el seguimiento es muy limitada, salvo en casos de falta de respuesta al tratamiento o viraje clínico de la enfermedad de base, de modo que la repetición periódica de la prueba en

general no está recomendada. La solicitud de AAN, aun cuando esta prueba ya fue realizada e informada, está contraindicada por especialistas (16), dado que tales repeticiones significan un costo económico adicional, sin brindar utilidad en el proceso de diagnóstico, tratamiento o seguimiento, salvo excepciones. Como se observó entonces en la cuantificación de controles periódicos y, en base al contexto dado por la bibliografía y actuales consensos, es correcto que el mayor porcentaje detectado de AAN comprenda una sola determinación y no seguimientos, ya que las determinaciones subsiguientes pierden valor clínico en un mismo individuo, lo que resulta cuestionable desde la solicitud de las diversas especialidades médicas implicadas.

Al evaluar la asociación entre título de AAN y positividad de anticuerpos específicos, es importante recordar que en el presente trabajo se estudiaron exclusivamente los anticuerpos específicos consignados en la solicitud médica de acuerdo al criterio clínico: anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-RNP, anti-Sm, anti-Jo1, anti-Scl70, anti-dsDNA. Al registrar si se hallaron anticuerpos específicos o no, se consignó como "Sí" en todos los casos en los que se detectó la presencia de al menos uno de los anticuerpos mencionados, sin profundizar si se asociaba al patrón en particular observado previamente en el estudio de AAN. Otros anticuerpos específicos (anti-actina, anti-CENP-B, anti-M2, anti-DFS70, anti-sp100, anti-gp210, anti-ribP, etc.) no fueron estudiados. Por lo tanto, es de suponer que la búsqueda de anticuerpos específicos fue dirigida en base a la interpretación del resultado de los AAN y/o en la sospecha clínica inicial en el contexto de cada paciente, considerando la disponibilidad de recursos para estudiar anticuerpos específicos. En este aspecto es importante remarcar que la solicitud de anticuerpos específicos debería estar direccionada según el resultado del estudio de AAN; no está recomendado el pedido de todas las prácticas en paralelo con fines diagnósticos (23). En el presente trabajo, la solicitud de dichos anticuerpos formó parte de la solicitud de AAN en la mayoría de los casos y se consignó en la misma orden médica. En este sentido, el laboratorio de inmunología tiene un rol fundamental en asegurar la calidad del proceso de un estudio como la búsqueda de AAN y de anticuerpos específicos, desde la solicitud de la práctica hasta el informe de los resultados. Esto implica necesariamente una comunicación fluida con las diferentes especialidades médicas involucradas para asesorar en el uso e interpretación de las pruebas, optimizar la utilización de recursos, lograr un diagnóstico oportuno y, en última instancia, mejorar la calidad de atención en salud de los pacientes.

Es importante destacar que el presente trabajo, al ser retrospectivo, presentó limitaciones en cuanto a la disponibilidad de información de cada uno de los pacientes evaluados, debido principalmente a falta de datos informatizados en el LIS. Cada una de esas limitaciones

fueron registrándose en el proceso de recolección de datos y demuestran la importancia de contar con información completa y digitalizada de la evolución clínica de cada paciente. Dicha herramienta favorece no sólo el registro de situaciones a mejorar en el proceso de atención sanitaria, sino también la disponibilidad de información para todos los integrantes del equipo de salud, en pos de la interdisciplina.

Se concluye finalmente que a partir de los resultados obtenidos y mediante el análisis realizado se demuestra la elevada prevalencia de AAN en la población atendida en un hospital de alta complejidad, en detrimento de la utilidad clínica de dicho resultado. Esto evidencia la importancia de la solicitud adecuada de AAN y su correcta interpretación en el proceso de atención sanitaria. Resulta esencial un trabajo coordinado de todos los actores involucrados en la gestión y aseguramiento de la calidad del proceso de laboratorio, desde la decisión de solicitar la práctica hasta la interpretación del informe. Esto requiere una constante capacitación y un diálogo fluido en el equipo interdisciplinario de salud para lograr una atención de calidad. La evaluación integral del paciente y la mirada crítica sobre cada eslabón del proceso de atención sanitaria dado de manera interdisciplinaria procura la seguridad del paciente y el cuidado y valoración de los recursos en el ámbito hospitalario.

Fuentes de financiación

Las autoras no percibieron ningún tipo de financiación específica para llevar a cabo el proyecto y realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Bioq. MICAELA FRANCO
Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar E. Alende",
Juan B. Justo 6701. Mar del Plata, Argentina.
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional
de Mar del Plata, Funes 3350, Mar del Plata, Argentina.
Correo electrónico: mfrancobqa@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. 5ª ed. Madrid: Ed. Saunders-Elsevier; 2008.
2. Carballo OG, Ingénito FB, Ginaca AA, Carabajal P, Costa MA, Balbaryski J. Primer consenso argentino para la estandarización de la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta HEP-2. Acta Bioquím Clín Latinoam 2012; 46 (1): 3-13.

3. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, Cruvinel W, Carvalho Francescantonio PL, *et al.* Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015. *Front Immunol* 2015 Aug 20; 6: 412.
4. Andrade LEC, Damoiseaux J, Vergani D, Fritzler MJ. Antinuclear antibodies (ANA) as a criterion for classification and diagnosis of systemic autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun* 2022 Jan 19; 5: 100145.
5. Tozzoli R, Bizzaro N. The clinical and the laboratory autoimmunologist: where do we stand? *Auto Immun Highlights* 2020 Jul 7; 11 (1): 10.
6. Iruere Ventura J, López Hoyos M. The past, present, and future in antinuclear antibodies (ANA). *Diagnostics* 2022; 12 (3): 647.
7. Agresti A. *Categorical data analysis*. 3rd ed. EE.UU.: Wiley and Sons; 2003.
8. McHugh ML. The *Chi* square test of independence. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23: 143-9.
9. Damoiseaux J, Coelho Andrade LE, Carballo OG, Conrad K, Carvalho Francescantonio PL, Fritzler MJ, *et al.* Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the international consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (7): 879-89.
10. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing-misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 495-502.
11. Pérez D, Gilburd B, Azoulay D, Showman O, Bizarro N, Shoenfeld Y. Antinuclear antibodies: is the indirect immunofluorescence still the gold standard or should be replaced by solid phase assays? *Autoimmun Rev* 2018; 17: 548-52.
12. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, *et al.* Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601-11.
13. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med* 2013; 126: 342-8.
14. Avery TY, Van de Cruys M, Austen J, Stals F, Damoiseaux JGMCI. Anti-nuclear antibodies in daily clinical practice: prevalence in primary, secondary, and tertiary care. *J Immunol Res* 2014; 2014: 1-8.
15. Narain S, Richards HB, Satoh M, Sarmiento M, Davidson R, Shuster J, *et al.* Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2435-41.
16. Fritzler MJ, Martinez Prat L, Choi MY, Mahler M. The utilization of autoantibodies in approaches to precision health. *Front Immunol* 2018 Nov 16; 9: 2682.
17. Fritzler MJ. Choosing wisely: review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 272-80.
18. Mason DJ. Choosing wisely: changing clinicians, patients, or policies? *JAMA* 2015; 313: 657-8.
19. Fernandez SA, Lobo AZ, Oliveira ZN, Fukumori LMI, Marques Prigo A, Rivitti EA. Prevalence of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003; 58: 315-9.
20. Peene I, Meheus L, Veys EM, De Keyser F. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large and consecutive cohort of serum samples referred for ANA testing. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1131-6.
21. Versteegen G, Duyck MC, Meeus P, Ravelingjen I, De Vlam K. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large community hospital. *Acta Clin Belg* 2009; 64: 317-23.
22. Bonroy C, Vercammen M, Fierz W, Andrade LEC, Van Hoovels L, Infantino M, *et al.* Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. *Clin Chem Lab Med* 2023; 61 (7): 1167-98.
23. Vercammen M, Bonroy C, Broeders S, Chan EKL, Bizzaro N, Dimitrios P, *et al.* Analytical aspects of the antinuclear antibody test by HEp-2 indirect immunofluorescence: EFLM report on an international survey. *Clin Chem Lab Med* 2023; 61 (7): 1199-208.
24. Naides SJ, Genzen JR, Abel G, Bashleben C, Ansari MQ. Antinuclear antibodies testing method variability: a survey of participants in the College of American Pathologists’ proficiency testing program. *J Rheumatol* 2020; 47: 1768-73.
25. Instituto Nacional de Estadística y Censos - I.N.D.E.C. 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC; Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, 2019. Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-68> (fecha de acceso: 3 de abril de 2024).
26. Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of anti-nuclear 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.
27. Meier HCS, Sandler DP, Simonsick EM, Weng NP, Parks CG. Sex differences in the association between antinuclear antibody positivity with diabetes and multimorbidity in older adults: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Exp Gerontol* 2020; 135: 110906.
28. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, *et al.* Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1026-35.
29. Amador-Patarroyo MJ, Rodríguez-Rodríguez A, Montoya-Ortiz G. How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases? *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 251730.
30. Colapietro F, Lleo A, Generali E. Antimitochondrial antibodies: from bench to bedside. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 63 (2): 166-77.

Recibido: 8 de mayo de 2024

Aceptado: 9 de diciembre de 2024