

The high sensitivity and negative predictive value (NPV) for systemic lupus erythematosus (SLE) makes the ANA test a good “rule out” test to essentially exclude this disorder if it is negative.⁵ Indeed, the most recent European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology guidelines for the diagnosis of SLE mandates a positive ANA ($\geq 1:80$) on the HEp-2 substrate to be considered for this diagnosis.⁶ Sensitivities for detecting other AADs is low-moderate at best; yet also demonstrates very high NPVs.⁷ Unless there has been a significant change in clinical picture or there is a suspicion of a laboratory issue, there is little value in repeating an ANA that is initially negative.⁸

A pitfall is that ANA is a screening test and may, in rare instances, miss low-level specific autoantibodies/anti-extractable nuclear antigens (ENAs) if more sensitive assays are not performed,⁹ or miss anti-ENA that do not produce a characteristic ANA pattern e.g., anti-Ro52. Therefore, the substrate should be specified in the report since substrates such as the HEp-2000® (ImmunoConcepts) which has transfected Ro60 increase the detection of anti-Ro60 and hence, a negative result makes the presence of anti-Ro60 less likely.¹⁰

If there is a high clinical suspicion for an AAD, the clinician should request further anti-ENA tests and the overall clinical picture and physician's interpretation of the patient should prevail. This is especially of importance since commercial HEp-2 substrates, whilst generally demonstrating excellent inter-assay and inter-laboratory agreement, display subtle staining differences that affect the microscopist's final interpretation.¹¹ The significance of low levels of anti-ENA with negative ANA is not well established.

To conclude, clinicians should be aware of the value, implications and pitfalls of a negative ANA result when considering AADs. They should also be aware of their laboratory's definitions of a “negative” ANA result, the substrate used and whether they report non-nuclear patterns which may have important implications for their patients. Importantly, the overall clinical picture of the patient should be taken into considerations when deciding on the relevance of a negative ANA test.

Funding

Nil.

Conflict of interests

None declared.

Bibliografía

1. Vawdrey DK, Hripscak G. Publication bias in clinical trials of electronic health records. *J Biomed Inform.* 2013;46:139–41.
2. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002;47:434–44.
3. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:17–23.
4. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:879–89.
5. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res.* 2018;70:428–38.
6. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1151–9.
7. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing: a study of clinical utility. *Arch Intern Med.* 1996;156:1421–5.
8. Lee AYS, Hudspeth AR, Adelstein S. The concordance of serial ANA tests in an Australian tertiary hospital pathology laboratory. *Pathology.* 2016;48:597–601.
9. Lee AYS, Beroukas D, Brown L, Lucchesi C, Kaur A, Gyedu L, et al. Identification of a unique anti-Ro60 subset with restricted serological and molecular profiles. *Clin Exp Immunol.* 2021;203:13–21.
10. Lee AYS, Beroukas D, Roberts-Thomson PJ. Utility of the HEp-2000 antinuclear antibody substrate. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:e67.
11. Copple SS, Giles SR, Jaskowski TD, Gardiner AE, Wilson AM, Hill HR. Screening for IgG antinuclear autoantibodies by HEp-2 indirect fluorescent antibody assays and the need for standardization. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:825–30.

Adrian Y.S. Lee ^{a,b}

^a ICPMR & Department of Immunology, Westmead Hospital, Westmead, NSW, Australia

^b Westmead Clinical School, The University of Sydney, Westmead, NSW, Australia

E-mail address: adrian.lee1@health.nsw.gov.au

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.04.002>

1699-258X/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

¿Cómo manejan la remisión los reumatólogos españoles? Encuesta de conocimientos y abordaje antes y después de un taller formativo



How do Spanish Rheumatologists handle remission? Survey of knowledge and approach before and after a training workshop

Sr. Editor:

La finalidad del tratamiento de la artritis reumatoide (AR) es alcanzar la remisión, pero los criterios para su determinación son diversos, complejos y de desigual rigurosidad¹, con la consiguiente complicación de su manejo. Los principales criterios son los puntos de corte de los índices compuestos (DAS28, SDAI o CDAI), los criterios booleanos de ACR/EULAR, la remisión sin tratamiento o la remisión ecográfica². Tras alcanzar la remisión, las guías recomiendan reducir la dosis sin interrumpir ningún fármaco (ACR³), disminuir inicialmente los glucocorticoides y luego el tratamiento biológico (EULAR¹) o reducir los glucocorticoides (no la de FAME

clásicos) y establecer un plan de reducción de dosis de terapia biológica (SER⁴).

Hace 2 años nos propusimos analizar los conocimientos de los reumatólogos sobre la remisión de la AR y su influencia en el manejo terapéutico en la consulta externa. Los reumatólogos completaron una encuesta doble ([material suplementario](#)) antes y 3 meses después de asistir a 4 talleres científicos sobre la remisión y el manejo de los pacientes en remisión (incluida la herramienta RedoSER⁵). Se dispuso que los encuestados tenían conocimientos elevados cuando $\geq 70\%$ respondían correctamente y que el aumento o disminución de 10 puntos de las respuestas correctas antes y después del taller implicaba una variación.

Los resultados señalaron que los reumatólogos españoles tienen un conocimiento adecuado de la remisión (antes del taller, al menos el 70% respondió correctamente el 67% de las preguntas) y que un porcentaje muy elevado de estos especialistas considera que la valoración de la remisión debe incluir imagen, la perspectiva del paciente y biomarcadores. La remisión se valora sobre todo con el DAS28 o sus componentes y muy poco con imagen o con PRO

(variables dependientes del paciente). Cabe destacar la similitud de las respuestas y el escaso cambio de opinión después de los talleres. Las dos únicas preguntas sobre remisión que experimentaron una variación fueron la inclusión de la seroconversión en la definición (cambio del 14 al 29%) y el uso del CDAI (cambio del 22 al 38%) ([material suplementario](#)).

En lo referente al manejo tras la remisión, los factores más valorados por los reumatólogos para decidir reducir o no la dosis de terapia biológica en pacientes en remisión son: el fallo previo a biológicos, los factores de mal pronóstico, la presencia de señal Power Doppler, la monoterapia y estar recibiendo glucocorticoides. Algunos reumatólogos españoles usan en algunos casos la ecografía para reducir los biológicos, pero no suelen utilizar los niveles de fármaco ni la herramienta RedoSER. Las únicas preguntas sobre manejo de la remisión que experimentaron variación tras los talleres fueron la importancia atribuida a las dosis bajas de glucocorticoides, la existencia de alta actividad al inicio del biológico y una duración de la enfermedad < 1-2 años.

Los principales cambios en la toma de decisiones después de los talleres fueron un aumento de la ecografía para decidir un ajuste a la baja de la dosis de biológico y el incremento de uso de la herramienta RedoSER (desconocida por el 54%), que según los comentarios de los reumatólogos debería incluir, entre otros, el riesgo de infección, los niveles de fármaco o anticuerpos y la calprotectina, biomarcador que se correlaciona positivamente con la actividad inflamatoria y mayor progresión radiográfica⁶ ([material suplementario](#)).

A pesar de sus limitaciones, este trabajo arroja nuevos e interesantes datos sobre las dudas de los reumatólogos acerca de la remisión, su influencia en la toma de decisiones terapéuticas y la necesidad de individualizar el objetivo terapéutico en la remisión⁷. Por último, los talleres han contribuido a un mayor uso de la ecografía y de RedoSER para la toma de decisiones y han inducido cambios en la motivación para la reducción de dosis.

Financiación

AbbVie participó en el diseño y desarrollo del estudio, y proporcionó la financiación para el mismo. AbbVie participó en la interpretación de los resultados, en la revisión y en la aprobación de la publicación.

Conflicto de intereses

AB ha recibido subvenciones de apoyo a la investigación, honorarios por consultorías o como ponente de Abbvie, Amgen, Gebro, Pfizer, Novartis, BMS, Nordic, Sanofi, Sandoz, MSD, Lilly, UCB y Roche.

IG-A ha recibido becas del Instituto de Salud Carlos III durante el curso del estudio. También ha percibido honorarios personales de Lilly y Sanofi, honorarios personales y apoyo no financiero de BMS y Abbvie; apoyo a la investigación, honorarios personales y apoyo no financiero de Roche y apoyo no financiero de MSD, Pfizer y Novartis, que pueden estar relacionados con el trabajo presentado.

RS es miembro permanente del consejo asesor de la Comisión de Evaluación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria (MHDA). Cat-Salut. Generalitat de Catalunya. Ha recibido financiación para conferencias y proyectos de Abbvie, BMS, MSD, Roche, UCB, Pfizer, Gebro, Lilly y Sanofi.

HC ha recibido honorarios como ponente de MSD, Roche, Lilly, Abbvie, Pfizer, Gebro, BMS y Sanofi, y ha participado en asesorías de Celgene, Abbvie, Amgen, Pfizer, Biogen y Sanofi.

Agradecimientos

A Loreto Carmona, de InMusc, por la realización de las encuestas, la toma de datos y *medical writting*. Este servicio fue financiado por AbbVie. Los autores agradecen a todos los miembros del grupo de trabajo Destino Remisión.

Appendix A. Apéndice. Grupo de trabajo Destino Remisión

Miriam Almirall Bernabé (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona). Tomás Almorza Hidalgo (Hospital 12 de Octubre, Madrid). Isabel Añón Oñate (Hospital Virgen de las Nieves, Granada). Carmen Barbadillo Mateos (Hospital Puerta Hierro-Majadahonda, Madrid). Julia Bernárdez Moreno (Hospital Mutua de Terrassa). Noemí Busquets Pérez (Hospital General de Granollers). Yolanda Cabello Fernandez (Hospital SAS de Jerez de la Frontera). Rafael Cáliz Cáliz (Hospital Virgen de las Nieves, Granada). Santos Castañeda Sanz (Hospital de la Princesa, Madrid). Sonia Castell Quiñones (Parc de Salut del Mar, Barcelona). Meritxell Castellanos Duarte (Hospital de Badalona). Raul Antonio Castellanos Moreira (Hospital Clínico i Provincial, Barcelona). Miguel Ángel Doña Naranjo (Hospital Torrecárdenas, Almería). Alejandro Escudero Contreras (Hospital Reina Sofía, Córdoba). Miguel Ángel Ferrer González (Hospital Virgen de las Nieves, Granada). Noelia García Castañeda (Hospital de la Princesa, Madrid). Isabel García Hernández (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla). María José González Fernández (Instituto Universitario Dexeus, Barcelona). Eduardo Graell Martín (Hospital Parc Taulí, Sabadell). Blanca Hernández Cruz (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla). Stanislava Mandelikova (Hospital Clínico i Provincial, Barcelona). Melania Martínez Morillo (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona). Lourdes Mateo Soria (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona). Natalia Mena Vázquez (Hospital Regional Universitario de Málaga). Sonia Mínguez Blasco (Hospital de Manresa). Rafaela Ortega Castro (Hospital Reina Sofía, Córdoba). José Luis Pablos Álvarez (Hospital 12 octubre, Madrid). Blanca Panero Lamothe (Hospital Regional Universitario, Málaga). M. José Pérez Galán (Complejo Hospitalario, Jaén). Carolina Pérez García (Parc de Salut Mar, Barcelona). Manuel Pujol Busquets (Hospital Mutua de Terrassa). Delia Reina Sanz (Consorci Sanitari Integral Moises Broggi, Sant Joan Despí). José Rey Rey (Hospital Virgen de la Salud, Toledo). Elena Riera Alonso (Hospital Mutua de Terrassa). Carlos Rodríguez Escalera (Complejo Hospitalario, Jaén). Sebastián Cruz Rodríguez García (Hospital Clínico i Provincial, Barcelona). Pablo Rodríguez Merlos (Hospital La Paz, Madrid). Montserrat Romera Baures (Hospital Bellvitge-Príncipes de España, L'Hospitalet de Llobregat). Montserrat Romero Gómez (Hospital Reina Sofía, Córdoba). Virginia Ruiz-Esquide Torino (Hospital Clínico i Provincial, Barcelona). Georgina Salvador Alarcon (Hospital Mutua de Terrassa). Clara Pilar Sangüesa Gómez (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona). Nuria Segales Plana (Consorci Sanitari del Maresme, Mataró). Elena Leonor Sirvent Alierta (Parc Sanitari Sant Joan de Deu, Sant Boi). José Luis Tandaiapan Jaime (Hospital Mutua de Terrassa). Eva Montaña Muriel (Hospital de la Princesa, Madrid). Julia Uceda Montañés (Hospital de Valme, Sevilla). M. Carmen Vargas Lebrón (Hospital Univ. Virgen Macarena, Sevilla). Cristina Vergara Dangond (Hospital Madrid, Sanchinarro) y Beatriz Yoldi Muñoz (Instituto Univ. Dexeus, Barcelona).

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reuma.2021.08.002](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.08.002)

Bibliografía

1. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3–15.
 2. Balsa A. Defining remission in Rheumatoid Arthritis New ACR/EULAR criteria. *Reumatol Clin*. 2011;6S3:S12–5.
 3. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:1–25.
 4. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1200–9.
 5. Gonzalez-Alvaro I, Blasco AJ, Lazaro P, Sánchez-Piedra C, Almodovar R, Bachiller-CorraJ, et al. REDOSER project: Optimising biological therapy dose for rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Heliyon*. 2017;3:e00452.
 6. Abildtrup MKG, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: A systematic review. *J Rheumatol*. 2015;42:760–70.
 7. Acebes C, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, de Toro-Santos J, García Llorente F, et al. Exploring the remission concept in rheumatoid arthritis with patients and rheumatologists: Time for a new approach? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:816–22.
- Alejandro Balsa^{a,*}, Isidoro González-Álvaro^b, Raimon Sanmartí^c y Hector Corominas^d
- ^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España
^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Princesa, IIS-IP, Madrid, España
^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España
^d Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Dos de Maig, Barcelona, España
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: al.balsa@ser.es (A. Balsa).
- <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.08.002>
1699-258X/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.