



Destacados de la literatura

Guía basada en evidencia: precisión diagnóstica de la determinación de proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Creutzfeld Jacob esporádica: informe del subcomité de desarrollo de guías de la Academia Americana de Neurología

Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology

Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79:1499-1506.

Resumen

La enfermedad de Creutzfeld-Jacob esporádica (ECJe) es una condición infrecuente causada por proteínas priónicas que ocasionan una encefalopatía espongiforme transmisible inviablemente fatal. La confirmación del diagnóstico de ECJe ha sido siempre un desafío: a pesar de que se emplean diversos métodos diagnósticos, ninguno iguala la precisión del diagnóstico histopatológico que se obtiene a partir de una biopsia o autopsia cerebral. Adicionalmente, el amplio espectro de manifestaciones clínicas de la ECJe dificulta más aún el diagnóstico, conduciendo a una demora diagnóstica y terapéutica. La determinación de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con sospecha de ECJe ha estado sujeta a un extenso debate; dado que estudios iniciales demostraron que era una práctica bastante sensible y específica en un contexto clínico adecuado, se demostró posteriormente que la sensibilidad varía según la duración de la ECJe, el subtipo de la misma y la técnica de laboratorio empleada. Adicio-

nalmente se conoce que numerosos cuadros que presentan pérdida neuronal rápida (ictus isquémico, encefalitis, procesos neurodegenerativos rápidamente progresivos) pueden ocasionar falsos positivos. El propósito de esta guía es responder a la siguiente pregunta: «En pacientes con demencia rápidamente progresiva, ¿la presencia de proteína 14-3-3 en el LCR es capaz de identificar con precisión a los pacientes con ECJe?»

Se llevó a cabo una búsqueda en PubMed/Medline, Cochrane y EMBASE usando los términos 14-3-3 protein, CSF analysis, Creutzfeld-Jacob disease, prion disease, dementia y rapidly progressive dementia, incluyendo artículos escritos en inglés desde 1995 hasta el 1 de enero de 2011. Se excluyeron revisiones sin información original, resúmenes de reuniones, reportes de casos y series de casos. Se excluyeron casos de enfermedad por priones no esporádica (asociada a uso de hormona de crecimiento, genéticos, iatrogénicos y enfermedad de la vaca loca), y en los estudios que evaluaban una mezcla de casos esporádicos y no esporádicos se extrajeron los datos solamente de los casos esporádicos para evaluación. Se calculó la sensibilidad y especificidad de la determinación de proteína 14-3-3 en el LCR como parámetros primarios de eficacia diagnóstica, y se emplearon intervalos de confianza del 95% para la sensibilidad y especificidad como medida de precisión estadística. Se anticipó que la presencia o ausencia de ECJe se hallaría determinada por varios niveles de certeza diagnóstica: ECJe confirmada (confirmación por biopsia o autopsia), ECJe probable (presentación clínica típica combinada con pruebas auxiliares confirmatorias, como presencia de patrón periódico

en electroencefalografía, o difusión restringida en resonancia magnética cerebral), ECJe posible (presentación clínica típica con pruebas auxiliares negativas), y ECJe negativa confirmada (confirmación histopatológica o curso prolongado no compatible con ECJe); para calcular la sensibilidad y especificidad se categorizó a los pacientes con ECJe confirmada y ECJe probable como ECJe presente, y aquellos con ECJe posible y ECJe negativa confirmada como ECJe ausente.

Se identificaron 11.165 artículos, de los cuales fueron seleccionados 80 de ellos, y finalmente solo 38 fueron incluidos para el análisis. Se clasificó los artículos según su riesgo de sesgo, de acuerdo a la clasificación de criterios de evidencia para pruebas diagnósticas de la Academia Americana de Neurología. De estos 38 artículos no se identificaron artículos clase I, y los 9 artículos clase II fueron incluidos para el análisis final. Para determinar la dependencia de las especificidades y sensibilidades estimadas en el nivel de la certeza diagnóstica se efectuaron 2 análisis de sensibilidad, en los cuales clasificaron a los casos como ECJe presente o ECJe ausente, según los criterios diferentes en cada análisis por separado: En el análisis primario se definió ECJe presente como ECJe definido y ECJe probable, y ECJe ausente como ECJe posible y ECJe definido negativo; en el primer análisis de sensibilidad se definió al ECJe presente como ECJe definido, y el ECJe ausente como ECJe probable, ECJe posible y ECJe definido negativo; finalmente, en el segundo análisis de sensibilidad se definió al ECJe presente como ECJe definido, ECJe probable y ECJe posible, y al ECJe ausente como ECJe definido negativo.

La sensibilidad y especificidad resultantes de cada análisis se compararon plasmando la información en un gráfico ROC (del inglés, "Característica Operativa del Receptor"): en el mismo se refleja que a pesar de las diferentes definiciones de "ECJe presente", la sensibilidad se mantuvo relativamente estable mientras que la especificidad fue mayor según los criterios del segundo análisis de sensibilidad, por tanto se llegó a la conclusión que la sensibilidad estimada derivada de esta revisión es más confiable que la especificidad. Hubo una correlación significativa entre sensibilidad y especificidad ($p=0.035$), lo que indica que algo de la heterogeneidad en los resultados es potencialmente atribuible a los diferentes niveles de corte de proteína 14-3-3 para definir un resultado como anormal. Para estimar un valor unificado de sensibilidad y especificidad, los resultados de los estudios Clase II fueron aunados en un metaanálisis, en los cuales se consideró a los pacientes con ECJe definida y ECJe probable como padecientes de ECJe (correspondiente a los criterios del análisis primario antes mencionado). La sensibilidad estimada fue de 91.9% (IC 95%:

89.9-93.6), y la especificidad estimada fue de 80.4% (IC 95% 77.4-83.0).

Conclusión: en pacientes con sospecha de ECJe la determinación de la proteína 14-3-3 en LCR es probablemente de precisión moderada en el diagnóstico de ECJe, con sensibilidad aproximada del 92% y especificidad aproximada del 80%, a partir de múltiples estudios clase II consistentes.

Contexto clínico: la determinación de proteína 14-3-3 es una prueba de eficacia moderadamente alta para el diagnóstico de ECJe, aunque no es perfecta, ya que carece de eficacia diagnóstica suficiente para incluir la posibilidad diagnóstica de ECJe, y también para descartarla. Un resultado negativo en un paciente con alta sospecha clínica probablemente represente un falso negativo, así como una prueba positiva en un paciente con baja sospecha clínica probablemente represente un falso positivo.

Recomendación para la práctica médica: en pacientes que presentan demencia rápidamente progresiva, y en los cuales se tiene una alta sospecha clínica, pero que el diagnóstico no es certero, se debería solicitar la determinación de proteína 14-3-3 en el LCR para reducir la incertidumbre (recomendación grado B).

Discusión

El presente informe brinda una oportunidad de aplicación para el dosaje de proteína 14-3-3 que se fundamenta en la evidencia disponible. El empleo de este estudio paraclínico debe hacerse habiendo considerado previamente el grado de sospecha clínica de ECJe, y no puede por tanto reemplazar el criterio clínico del profesional médico: puede elevar el grado de confianza en el diagnóstico si es positiva en pacientes con alto grado de sospecha clínica, como así reducir más la probabilidad diagnóstica en un paciente con baja sospecha clínica, pero no puede por si sólo descartar ni confirmar el diagnóstico. Aún con estas limitaciones, dada la variabilidad en las manifestaciones clínicas de esta entidad y la necesidad de reducir la tardanza diagnóstica, la determinación de proteína 14-3-3 es una herramienta de extrema utilidad para el clínico.

Pedro Ernesto Colla Machado
Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: collamachado@hotmail.com

1853-0028/\$ – see front matter
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.01.004>