

Guía de Práctica Clínica:

Laboratorio reumatólgico





Laboratorio en la reumatología

La reumatología es una rama de la medicina interna, que tiene varias particularidades que la hacen especialmente compleja, entre ellas:

- 1) Existe una gran sobreexposición de síntomas y signos entre las distintas enfermedades.
- 2) Muchas enfermedades de etiología distintas pueden dar la misma constelación de síntomas y signos.
- 3) Los exámenes de apoyo diagnóstico en su gran mayoría no son patognomónicos de la enfermedad, son difíciles de realizar y de interpretar y no están disponibles en todas partes.
- 4) La prevalencia de un número importante de las patologías reumatólogicas son de baja prevalencia, lo que hace que la experiencia individual en el diagnóstico y manejo para aquellos no dedicados a la especialidad sea baja y por otro lado el comportamiento estadístico de los exámenes diagnósticos es pobre.
- 5) El diagnóstico de un importante grupo de patologías reumatólogicas se hace mediante criterios de diagnóstico establecidos por grupos o sociedades científicas, lo que requiere conocer estos criterios y el comportamiento de estos criterios de diagnóstico (vale decir su sensibilidad, especificidad, etc.).

Tomando en consideración lo anterior, en esta Guía revisaremos los exámenes diagnósticos más usados en reumatología y veremos algunos aspectos generales de su aplicación en el proceso de diagnóstico de estas enfermedades.

Proteínas de fase aguda

Uno de los rasgos característicos de las enfermedades reumatólogicas es la inflamación. La respuesta inflamatoria que se desarrolla como consecuencia del daño tisular elimina los patógenos, limita las lesiones y permite la regeneración tisular. Todos estos cambios están relacionados con aumentos (complemento, ceruloplasmina, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), ferritina, haptoglobina, fibrinógeno, alfa-1 antitripsina y amiloide A) o disminuciones (albúmina, transferrina y transtiretina) de ciertas proteínas.

Los niveles séricos de estos marcadores se combinan con información clínica y se utilizan para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, ninguno de estos marcadores es exclusivo de una enfermedad. Además de las enfermedades reumáticas, pueden aumentar con infecciones y malignidad. Las pruebas más comunes utilizadas por los médicos son ESR y CRP

Eritrosedimentación

También conocida como velocidad de sedimentación globular, es una prueba sencilla de laboratorio con una alta sensibilidad para detectar inflamación sistémica a expensas de una baja especificidad.

Mide la altura de los eritrocitos que caen en un tubo con sangre anticoagulada por unidad de tiempo (usualmente milímetros por hora). Normalmente los eritrocitos están cargados negativamente y se repelen, manteniéndose separados. En determinadas enfermedades hay un aumento de ciertas proteínas plasmáticas (reactantes de fase aguda como el fibrinógeno, las α , β y γ globulinas y la albúmina, entre otras) que poseen una carga positiva. Éstas neutralizan la carga negativa de los eritrocitos, favoreciendo el fenómeno de rouleaux (aglutinación en forma de pilas de moneda),

aumentando la sedimentación eritrocitaria. Hay otros factores que también pueden modificar la eritrosedimentación y se deben tener en cuenta; entre ellos, anomalías en los eritrocitos, el embarazo y algunos medicamentos.

Tabla 4. Factores que pueden afectar la eritrosedimentación [34]

| Aumentan | Disminuyen | La alteran sin significado clínico o con efecto dudoso |
|--|--|--|
| Edad avanzada | Leucocitosis extrema | Obesidad |
| Sexo femenino | Policitemia | Temperatura corporal |
| Embarazo | Anormalidades en las proteínas: | Alimentación reciente |
| Anemia | <ul style="list-style-type: none"> ■ Hipofibrinogenemia ■ Hipogamaglobulinemia ■ Disproteinemia con estados de hiperviscosidad | Aspirina |
| Anormalidades de los eritrocitos: <ul style="list-style-type: none"> ■ Macrocitosis | | Antiinflamatorios no esteroideos |
| Factores técnicos: <ul style="list-style-type: none"> ■ Problemas de dilución ■ Temperatura elevada de la muestra ■ Inclinación del tubo | Factores técnicos: <ul style="list-style-type: none"> ■ Problemas de dilución ■ Mezcla inadecuada de la muestra ■ Formación de coágulos ■ Tubo más corto ■ Vibración durante la ejecución de la prueba ■ Inclinación del tubo | |
| Niveles elevados del fibrinógeno: <ul style="list-style-type: none"> ■ Infección ■ Inflamación ■ Malignidad | Anormalidades de los eritrocitos: <ul style="list-style-type: none"> ■ Esferocitosis ■ Acantocitosis ■ Micropatías | |

El aumento de las proteínas de fase aguda, especialmente del fibrinógeno, se produce con un aumento de la VSG en las concentraciones plasmáticas. La proteína con el mayor efecto de agregación de todas las proteínas plasmáticas es el fibrinógeno. Le siguen la albúmina y las globulinas. La VSG se observa vertical a la gravedad en sangre con citrato de sodio después de permanecer 1 hora en tubos Westergren o Wintrobe. La VSG se expresa en mm (mm/h).

La eritrosedimentación varía con el sexo y la edad. En los niños se consideran valores normales hasta 10mm/h, en los adultos menores de 50 años entre 0 y 15 mm/h para los hombres, y entre 0 y 20 mm/h para las mujeres. Para los mayores de 50 años, el valor normal se obtiene dividiendo la edad del paciente por dos

Se considera como la prueba tamiz en diferentes enfermedades inflamatorias, siendo de gran utilidad para diferenciar los procesos inflamatorios de los no inflamatorios. Se podría afirmar que la eritrosedimentación tiene mayor utilidad para el seguimiento, más que para el diagnóstico, de los pacientes reumáticos y de los pacientes con enfermedades no reumáticas, como infecciones y otras condiciones inflamatorias

Debido a la baja sensibilidad de la prueba, se utiliza como criterio diagnóstico sólo para la artritis temporal y la polimialgia reumática, donde característicamente se presentan unos valores altos. A la inversa, unos valores normales no descartan un diagnóstico de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, enfermedad muscular inflamatoria o cualquier otra enfermedad reumática; un 5% de los pacientes con artritis reumatoide activa pueden tener valores de eritrosedimentación normales.



Las determinaciones seriadas de la eritrosedimentación son de utilidad en el seguimiento de la artritis reumatoide, la arteritis temporal o de células gigantes y la polimialgia reumática. En especial si se determina conjuntamente con la proteína C reactiva sirve para evaluar la extensión y gravedad de la inflamación, hacer el seguimiento y determinar el pronóstico de los pacientes con artritis reumatoide. Por el contrario, no se le ha encontrado utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico o en las miopatías inflamatorias.

El resultado de la eritrosedimentación tiene cierto valor predictivo; un resultado más elevado se correlaciona con un proceso inflamatorio mayor. Valores de 100 mm/h se asocian con enfermedades inflamatorias más severas e incluso con neoplasias

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado como respuesta a ciertas citoquinas, en particular a la interleuquina-6. Es un marcador inespecífico de inflamación. Se detectó por primera vez en 1930 en el suero de pacientes con neumonía aguda por neumococo. Se le dio el nombre de proteína C reactiva por su capacidad de precipitar el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae* en presencia de calcio. La principal función biológica de la proteína C reactiva es la habilidad de reconocer patógenos y células del huésped dañadas, mediando su eliminación con ayuda del sistema del complemento y de las células fagocíticas

Como respuesta a un proceso inflamatorio o infeccioso, la proteína C reactiva se incrementa en las primeras 6 a 8 horas, alcanzando niveles pico a las 48 horas aproximadamente. Luego de resolverse el proceso inflamatorio o la destrucción de tejido, los niveles caen rápidamente, con un promedio entre 4 a 9 horas. Sin embargo, permanece elevada en procesos crónicos como la artritis reumatoide.

Como prueba de ayuda diagnóstica para pacientes con sospecha de enfermedad reumática, no existe una ventaja clara de la proteína C reactiva sobre la eritrosedimentación. No obstante, la proteína C reactiva responde más rápidamente al estímulo inflamatorio (tarda horas en vez de días en aparecer y desaparecer) y no varía con la edad, sexo, morfología eritrocitaria y demás factores que sí afectan la eritrosedimentación.

A continuación se enumeran las principales condiciones reumáticas y no reumáticas que se asocian con una proteína C reactiva aumentada.

Tabla 5. Condiciones reumáticas y no reumáticas asociadas con niveles aumentados de proteína C reactiva [34, 36]

| Reumáticas | No reumáticas |
|---|--|
| Fiebre reumática | Infección bacteriana aguda |
| Artritis reumatoide | Tuberculosis pulmonar |
| Artritis psoriásica | Vasculitis sistémica |
| Españolitis anquilosante | Trauma mayor |
| Artritis reactiva | Angina e infarto de miocardio |
| Gota | Resfriado común |
| Polimialgia reumática (arteritis de células gigantes) | Convulsiones |
| Vasculitis sistémica | Embarazo |
| Granulomatosis de Wegener | Ejercicio vigoroso |
| Síndrome de Behcet | Gingivitis |
| Lupus eritematoso sistémico | Pancreatitis |
| | Enfermedades malignas |
| | Infección de las mucosas (cistitis, bronquitis) |
| | Accidente cerebrovascular |

En varias enfermedades reumáticas se presenta una buena correlación entre los valores de la proteína C reactiva y la actividad clínica de la enfermedad. Para la evaluación de las enfermedades inflamatorias reumáticas y no reumáticas, se consideran positivos para un proceso inflamatorio, valores mayores a 10 mg/L (o 1 mg/dL, según la técnica utilizada en el laboratorio). Por ejemplo, en la artritis reumatoide, los valores superiores a 50 mg/L son factor de predicción de erosiones articulares. Existe otro grupo de enfermedades que se asocian con valores bajos de la proteína C reactiva; entre ellas, el lupus eritematoso sistémico, la polidermatomiositis, la escleroderma, la enfermedad mixta del tejido conectivo y la colitis ulcerativa [36]. Para la espondilitis anquilosante, ni la eritrosedimentación ni la proteína C reactiva parecen tener correlación con la actividad de la enfermedad

Como regla general, los niveles de PCR se clasifican de la siguiente manera:

- Normal < 0,2 mg/dL
- Indeterminado = 0,2 mg/dL - 1,0 mg/dL
- Inflamatorio > 1 mg/d.

También hay casos en los cuales los valores de la eritrosedimentación y la proteína C reactiva difieren (la eritrosedimentación alta y la proteína C reactiva normal o viceversa), dificultando su interpretación. No obstante, se cree que en general la eritrosedimentación refleja la severidad de la enfermedad en tanto que la proteína C reactiva es una medida de la inflamación. El médico deberá apoyarse en otras pruebas de laboratorio, la clínica y las imágenes radiológicas.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico y fiebre, la proteína C reactiva puede ayudar a diferenciar entre una enfermedad activa y un proceso infeccioso; valores mayores de 8 mg/dL sugieren un proceso infeccioso más que un lupus activo.

Si bien los niveles altos pueden indicar una infección bacteriana (> 10 mg/dL), se puede observar un ligero aumento en situaciones como la obesidad, la diabetes, el tabaquismo, la hipertensión, la inactividad física, el alcohol, el cansancio crónico y la depresión. Además, entre los ejemplos de otras enfermedades en las que se utiliza PCR para el diagnóstico y la monitorización se incluyen el infarto de miocardio y la aterosclerosis. En los últimos años, con el desarrollo de técnicas más sensibles se ha logrado obtener una prueba ultrasensible que detecta cantidades mínimas de proteína C reactiva. Esto ha permitido demostrar una asociación entre los valores ligeramente elevados de proteína C reactiva (entre 1 y 10 mg/L) y el riesgo de desarrollar enfermedad

cardiovascular . Inicialmente se pensaba que era un marcador de la inflamación vascular, pero estudios recientes indican que también juega un papel activo en la aterogénesis. Se puede detectar en las etapas tempranas durante el desarrollo de la placa y se cree que facilita todo el proceso aterogénico, desde el reclutamiento de los leucocitos en la pared arterial hasta la ruptura de la placa

En conclusión, la PCR, que aumenta en muchas situaciones inflamatorias y no inflamatorias, tiene una alta sensibilidad y una menor especificidad como la VSG.

Factor reumatoideo (FR)

Este examen es posiblemente uno de los más antiguos en el diagnóstico reumatológico. Se basa en la detección de inmunoglobulina, generalmente de tipo IgM dirigidos contra fragmento Fc de la IgG. Se han descrito también factor reumatoide IgA e IgG cuyo rol diagnóstico no es claro. Las técnicas mediante las cuales se realiza han ido evolucionando con el tiempo y hoy día se realizan mediante técnicas de ELISA cuantitativas o mediante técnicas de precipitación, las cuales se expresan como dilución (títulos de dilución). El FR tiene una sensibilidad en enfermedad establecida del orden de 70% y en enfermedad precoz del orden de 50%. El gran problema del FR en el diagnóstico de AR es que existen un número importante de situaciones en las cuales puede haber un falso positivo. En general cualquier situación en la que hay estímulo persistente para la producción de complejos inmunes e hipergamaglobulinemia, puede producir un FR, como por ejemplo:

Tabla 6. Enfermedades reumáticas y no reumáticas con factor reumatoide positivo (%) [36, 38]

| Reumáticas | % | No reumáticas | % |
|---------------------------------------|------------|----------------------------------|-----------|
| Artritis reumatoide | 50% a 90% | Endocarditis bacteriana | 25% a 50% |
| Síndrome de Sjögren | 75% a 95% | Mayores de 70 años | 10% a 25% |
| Lupus eritematoso sistémico | 15% a 35% | Infecciones virales | 15% a 60% |
| Esclerosis sistémica | 20% a 30% | Sarcoidosis | 5% a 30% |
| Polimiositis/Dermatomiositis | 5% a 10% | Neoplasias | 5% a 25% |
| Crioglobulinemia | 40% a 100% | Enfermedad pulmonar intersticial | 10% a 50% |
| Enfermedad mixta del tejido conectivo | 40% a 60% | Enfermedades hepáticas crónicas | 15% a 40% |

Su principal utilidad clínica es en el diagnóstico de artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo y en la crioglobulinemia.

En general se puede afirmar que a mayor título de factor reumatoide, mayor es su especificidad y su valor predictivo positivo. Los niveles altos de FR pueden mostrar enfermedad articular agresiva, nódulos reumatoideos y afectación extraarticular concomitante. La positividad de RF por sí sola no es suficiente para el diagnóstico. En la población sana, el 15% puede ser positivo a titulaciones bajas y esta tasa aumenta con la edad. Casi el 30 % de los pacientes con AR son seronegativos y esta tasa puede aumentar hasta el 50 % en la AR temprana.

Por todo ello, sólo en pacientes en los que la AR sea de alta posibilidad tras la anamnesis y exploración física se debe solicitar FR. También se ha demostrado que la presencia de títulos altos de factor reumatoide en el suero de individuos sanos se asocia con mayor predisposición a desarrollar artritis reumatoide en un futuro; a mayor título, mayor probabilidad. Finalmente, tampoco es raro enfrentarse a un paciente con una enfermedad no reumática asociada con artralgia o artritis y con un factor reumatoide positivo, como es el caso de una infección viral, una enfermedad hepática o una endocarditis [51], esto puede conllevar a un diagnóstico y a un tratamiento erróneos.



Es importante que el clínico no haga un diagnóstico basado únicamente en un resultado positivo de un factor reumatoide.

Adicionalmente y para hacer el proceso diagnóstico más complejo en muchas de estas situaciones puede haber artritis que simula una AR:

- Tuberculosis, fibrosis intersticial y silicosis
- Endocarditis Bacteriana
- Crioglobulinemia Mixta Esencial por infección por Virus Hepatitis C

En consecuencia el valor diagnóstico de un FR es bajo y requiere un buena suma de sospecha clínica, examen físico e historia bien realizados para poder hacer el diagnóstico.

Una vez establecido el diagnóstico de AR, el FR no tiene un rol importante en el seguimiento de la enfermedad y no hay buenas razones para solicitar este examen más allá de establecer el diagnóstico. En otra enfermedad en que frecuentemente se ve elevado el FR, como es el síndrome de Sjögren, una caída en los títulos de FR puede ser un aviso de la aparición de una enfermedad linfoproliferativa en este contexto.

Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (CCP)

Desde hace algunos años se cuenta con un nuevo test diagnóstico para AR, que se basa en determinación de proteínas citrulinadas. Se ha especulado que al citrullinación de algunas proteínas como la filagrina podría hacer que éstas se volvieran antigenicas y eventualmente jugar un rol patogénico en esta enfermedad. Independiente, sin embargo de lo anterior, la determinación de la presencia de anticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados ha demostrado ser una potente herramienta diagnóstica en AR, especialmente en aquellos cuadros de presentación temprana.

El factor antiperinuclear, el anticuerpo antiqueratina, el antifiliagrina, el anti-Sa y el péptido citrulinado anti cílico (anti-CCP) son los principales miembros de esta familia que son dirigidos contra un residuo modificado de arginina, la citrulina. La estructura cíclica de este antígeno ha llevado a un consenso general para unificar esta serie de anticuerpos y darles el nombre de anticuerpos anti-péptido citrulinado cílico (anti-CCP).

Para el diagnóstico de artritis reumatoide, esta prueba ha demostrado una sensibilidad variable entre 40% y 60%, apenas comparable con la del factor reumatoide, pero posee una especificidad muy alta, cercana al 95%. Cuando se combinan ambas pruebas, la sensibilidad puede aumentar hasta 99,5%.

Son de utilidad en los siguientes casos:

- Artritis temprana, cuando se considera un posible diagnóstico de artritis reumatoide. Debido a que los anticuerpos anti-CCP pueden aparecer antes de que aparezcan los síntomas de la artritis reumatoide y a que es una prueba muy específica, un paciente con artritis temprana y unos anticuerpos anti-CCP positivos tiene muy probablemente una artritis reumatoide.
- Una artritis reumatoide seronegativa en un paciente con síntomas leves y hallazgos no muy claros de una poliartritis (incluyendo pacientes de mayor edad con clínica similar a la de una polimialgia reumática). Una prueba positiva de anticuerpos anti-CCP puede ayudar en el diagnóstico diferencial
- Una posible artritis reumatoide en un contexto clínico que hace dudoso el resultado del factor reumatoide. Un ejemplo sería una artralgia asociada con una hepatitis C y



crioglobulinemia. En este caso un resultado positivo del factor reumatoide es común con o sin presencia de una artritis reumatoide concomitante

Los anticuerpos anti-CCP se producen años antes del desarrollo de los síntomas clínicos y los pacientes con AR se dividen en dos grupos como ACPA positivos y ACPA negativos. En las primeras etapas de la enfermedad, los grupos muestran características similares, pero con el tiempo se observa que el grupo ACPA positivo tiene más erosión y la enfermedad progresiona de manera más severa. Algunos factores ambientales, especialmente el tabaquismo, aumentan el riesgo de desarrollar ACPA.

La positividad de ACPA aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca. En un estudio, los investigadores encontraron activación de plaquetas mediada por ACPA. Ellos han sugerido que la activación plaquetaria mediada por ACPA puede conducir a un aumento de la permeabilidad vascular y daño erosivo. La prueba anti-CCP debe solicitarse para pacientes clínicamente sospechosos de AR. Si es positivo una vez, no es necesario repetirlo porque las titulaciones de anticuerpos anti-CCP no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Como resultado, no se puede utilizar para controlar la enfermedad[1]

Una observación muy interesante es que la presencia de ambos test positivos, FR y anti-CCP tiene un valor positivo predictivo de casi 100%, por lo que su valor en el diagnóstico es muy importante.

Anticuerpos antinucleares

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son anticuerpos dirigidos contra componentes del núcleo celular. Para detectarlos se utilizan las técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA. Como prueba diagnóstica, los ANA son asociados con el lupus eritematoso sistémico; están presentes en hasta el 99% de los casos, como también en los de lupus inducido por medicamentos.

Son anticuerpos que generalmente se desarrollan contra el ADN, el ARN, las histonas, los centrómeros, el nucléolo y otras nucleoproteínas en el núcleo de la célula, a veces contra los orgánulos, otras estructuras citoplasmáticas e incluso la membrana celular. Clínicamente, los antígenos más utilizados son los complejos proteicos de ADN y ARN

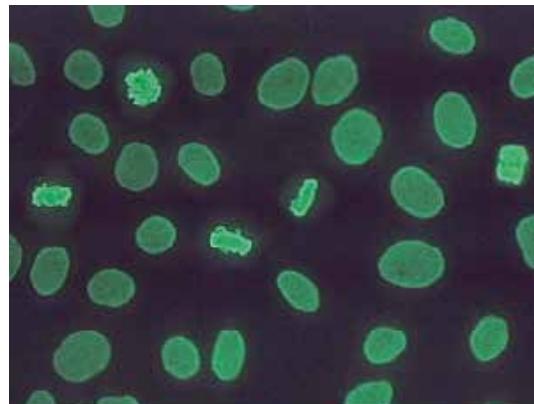
Tabla 7. Condiciones reumáticas y no reumáticas con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (%) [36, 38, 58]

| Reumáticas | % | No reumáticas | % |
|---|------------|--|-----------|
| Lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos | 100% | Miastenia gravis | 50% |
| Lupus eritematoso sistémico | 98% a 100% | Tiroïditis de Hashimoto | 46% |
| Artritis reumatoide | 30% a 50% | Enfermedad de Graves | 5% |
| Esclerosis múltiple | 25% | Diabetes mellitus | 25% |
| Síndrome de Sjögren | 40% a 70% | Macroglobulinemia de Waldenström | 20% |
| Polimiositis/Dermatomiositis | 60% a 80% | Hipertensión pulmonar primaria | 40% |
| Enfermedad mixta del tejido conectivo | 100% | Enfermedad hepática autoinmune | 100% |
| Poliarteritis nodosa | 18% a 20% | Púrpura trombocitopénica idiopática | 10% a 30% |
| Lupus discoide | 15% | Parientes de pacientes con enfermedades autoinmunes (LES o escleroderma) | 5% a 25% |
| Fenómeno de Raynaud | 20% a 60% | Titulos en individuos sanos: | |
| | | ≥1:40 | 20% a 30% |
| | | ≥1:80 | 10% a 12% |
| | | ≥1:160 | 5% |
| | | ≥1:320 | 3% |
| Fibromialgia | 15% a 25% | | |

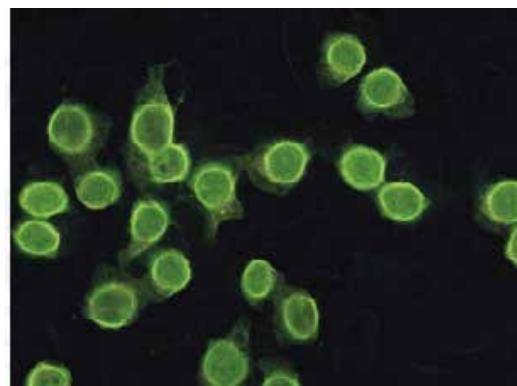
Si ANA es positivo, se pueden investigar anticuerpos específicos con métodos automatizados. IFI es el estándar de oro para la identificación de ANA. Para aquellos con sospecha clínica, es significativo si se identifica en titulaciones altas. En general, a mayor título de los ANA, mayor es la probabilidad de una enfermedad reumática, pero hay excepciones; se pueden encontrar pacientes con lupus eritematoso sistémico con títulos bajos de ANA, y a la inversa, individuos sanos con títulos positivos de ANA (1:320 en un 3% de la población sana y 1:40 en un 32%). Se ha demostrado que algunos de estos individuos sanos pueden eventualmente desarrollar lupus eritematoso sistémico . Por IFI se considera positivo un título mayor de 1:160. Sin embargo, la sola presencia de unos ANA positivos no es diagnóstico de la enfermedad. Quiere decir que existe una alteración inmunológica que amerita seguimiento del paciente. Los ANA tienen utilidad en el seguimiento y pronóstico de otras enfermedades autoinmunes tales como la escleroderma sistémica, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la enfermedad muscular inflamatoria y el síndrome de Sjögren. Los ANA también son importantes en el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos como la hidralazina, la procainamida, la isoniazida y la clorpromazina, entre otros.

Los patrones mejor reconocidos, aunque existen muchos cuyas asociaciones con enfermedades no es muy clara o poco conocida, son:

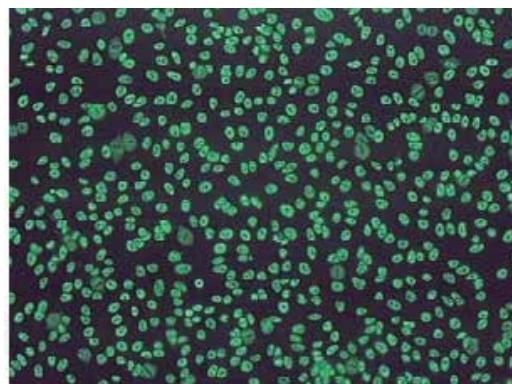
Homogéneo: Que es el más inespecífico, pero el más común de observar.



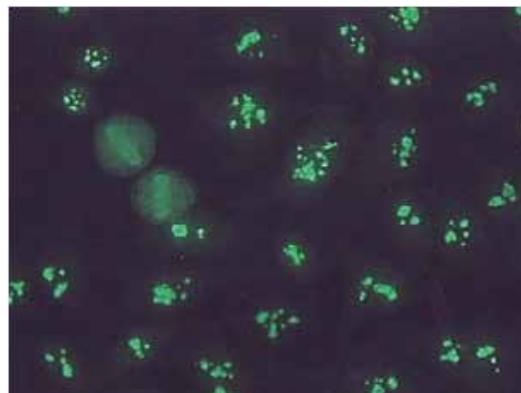
Periférico: Es infrecuente, pero su presencia debe orientar fuertemente a un lupus eritematoso sistémico.



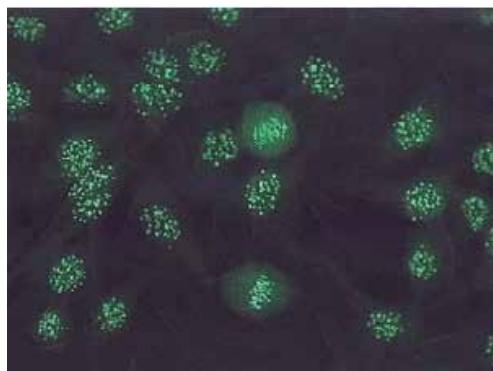
Moteado: El cual orienta a la presencia de anticuerpos dirigidos contra proteínas no DNA del núcleo, y asociado muchas veces con la presencia de otros anticuerpos denominados anticuerpos contra antígeno extractables nucleares o ENA. Se pueden observar en muchas condiciones pero su asociación más habitual es con lupus o síndrome de Sjögren.



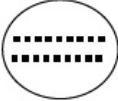
Nucleolar: Es infrecuente y su presencia orienta a cuadros como las polidermatomiositis.



Anticentrómero, el cual es característico de la esclerodermia limitada o enfermedad de CREST.



Sabemos que existen dos tipos principales de anticuerpos en ANA, uno que incluye anticuerpos contra el ADN y las histonas que indica SLE y lupus eritematoso inducido por fármacos (DILE). El segundo grupo incluye autoanticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles. Este grupo contiene autoanticuerpos contra las ribonucleoproteínas (RNP) del antígeno de Smith (Sm), Ro/SSA o La/SSB, Scl-70, histidil-tRNA sintetasa (Jo-1) y PM1. La proteína centromérica (CENP)-B, la topoisomerasa-I (topo-I), la ARN polimerasa I-III (ARN-pol I-III), TM, MU, Mi-2, Ku y RA33 también están en este grupo y el número de nuevos indicadores aumentan día a día[

| ANA pattern | Antigen | Associated diseases |
|---|---|---|
| Speckled | | |
|  | ENA, RNP, Sm, Ro/SSA, La/SSB, Scl-70, Jo-1, ribosomal-P | SLE, MCTD, systemic sclerosis, Sjögren's syndrome, PM |
| Homogenous | | |
|  | dsDNA, Histones SLE | Drug-induced SLE |
| Peripheral (rim) | | |
|  | RNP, Sm, Ro/SSA SLE | Systemic sclerosis |
| Nucleolar | | |
|  | Anti-PM-Scl, anti-RNA polymerase I -III, anti-U3- RNP, To RNP | Systemic sclerosis, PM |
| Centromere | | |
|  | CENP A-E | Limited systemic sclerosis |

Anticuerpos anti antígenos extraíbles nucleares (ENA)

Estos anticuerpos se detectan actualmente por una técnica de ELISA, y permite identificar los siguientes antígenos:

- Anti Ro, asociado a Sjögren y Lupus
- Anti La asociado a Sjögren y Lupus
- Anti Sm muy específico de Lupus, anti-Sm se revelan principalmente y sólo en pacientes con LES (sensibilidad: 25%-30% y especificidad: muy alta)
- Anti RNP marcador de la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo. Pueden presentarse en el 30%-60% de los pacientes con LES, sin embargo no son lo suficientemente específicos. Tienen uso en el diagnóstico de MCTD. El anticuerpo anti-U1 RNP se encuentra entre los criterios de diagnóstico de EMTC
- Anti SCL-70 se asocia fuertemente con esclerodermia difusa. Se encuentran en aproximadamente el 20%-40% de los pacientes con esclerosis sistémica. Su presencia predice fibrosis pulmonar, afectación cutánea difusa y nefropatía. Aunque la sensibilidad es baja, la especificidad se acerca al 100%. Se ha demostrado que en pacientes con síndrome de Raynaud, el diagnóstico de esclerodermia es altamente probable ya que la especificidad es del 98 % y el LR positivo es de 10. Por otro lado, la sensibilidad es baja (28 %, el LR negativo es de 0,7)
- Anti Jo-1, asociado a una variante de las dermatomiositis denominado síndrome antisintetasa.



- Anticuerpos antihistona: Están presentes en el 95% de los pacientes con DILE y en el 50-70% de los que tienen LES. Muchos pacientes que revelan los anticuerpos son asintomáticos, por lo que los sueros positivos no siempre significan que la enfermedad existe
- Anticuerpo anti-cromatina (anti-nucleosoma): Presente en 50%-90% de los pacientes con LES
- Anticuerpos anticentrómero: existen tres proteínas centrómero principales: CENP-A, B y C. El objetivo principal es CENP-B. Tienen relación con la esclerosis sistémica cutánea limitada y el síndrome CREST. La especificidad en el síndrome CREST es alta, mientras que la sensibilidad es menor. Los anticuerpos anti-centrómero pueden estimar el próximo desarrollo de esclerodermia en pacientes con síndrome de Raynaud (+LR: 3.5). Sin embargo, son más discriminatorios por excluir a CREST (-LR: 0,2).
- El patrón IF nucleolar es muy específico para la esclerodermia. Los anticuerpos específicos que forman este patrón son los anticuerpos anti-PM/Scl, anti-Th/To, anti-ARN polimerasa I, anti-ARN polimerasa III y anti-U3- RNP

La presencia de estos anticuerpos tiene mayor valor diagnóstico que los ANA, ya que la presencia de falsos positivos es mucho más rara.

Anticuerpos anti DNA

Anticuerpos anti-DNA son aquellos que reconocen a las diferentes estructuras o componentes del DNA. Sin embargo, desde el punto de vista clínico y a pesar de sus limitaciones, el más relevante es el anti-dsDNA. (DNA de doble cadena)

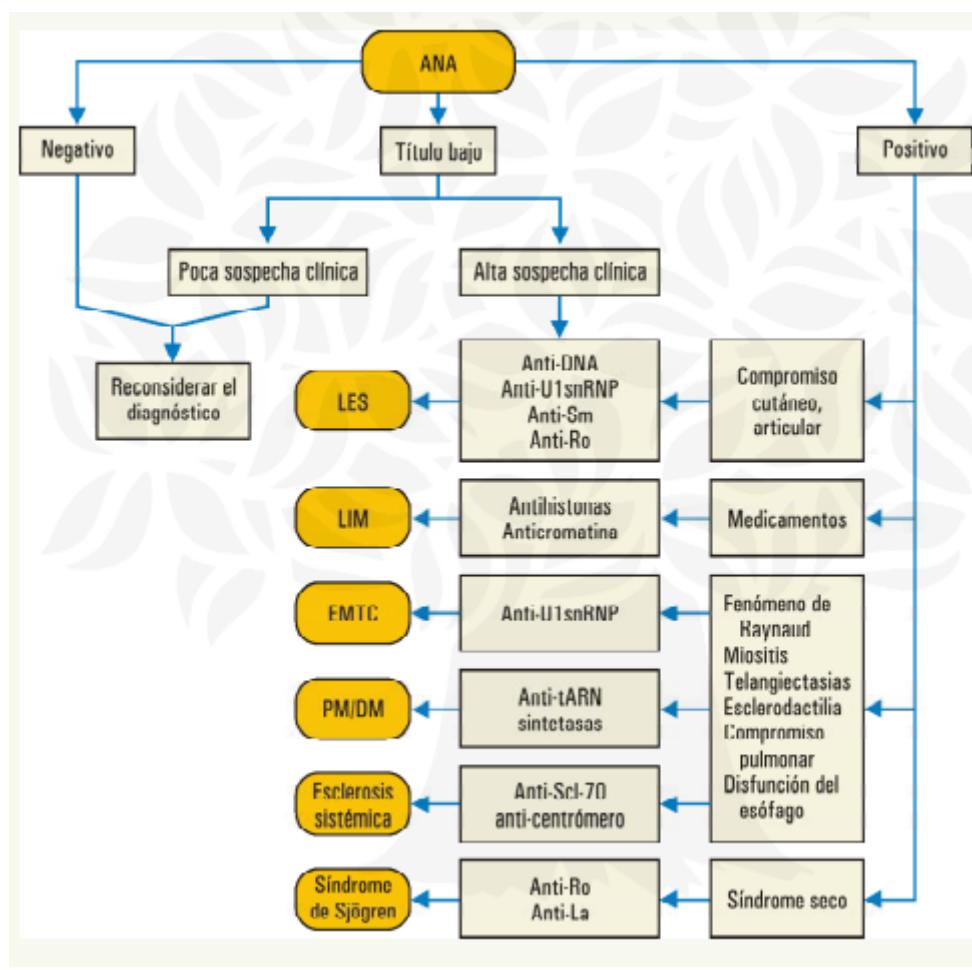
La presencia de estos anticuerpos se hace generalmente por medio de IFI. Sin embargo existen otras dos técnicas en uso, la de ELISA y la por radioinmunoensayo, denominada para este caso técnica de Farr.

Es el criterio diagnóstico del LES (97,4% Especificidad y 57,3% sensibilidad, +LR: 16 y -LR: 0,49)

Los anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico [DNA] en el laboratorio clínico, están íntimamente ligados al diagnóstico y monitorización del lupus eritematoso sistémico

Numerosos trabajos han demostrado que los anti-dsDNA, son patogénicos en la nefritis lúpica [NL] y se asocian significativamente a ella. Los anti-dsDNA ejercen su papel patogénico fijándose a lo largo de la membrana basal y matriz mesangial en forma de complejos inmunes circulantes formados por dsDNA y proteínas de la cromatina; pero también, el anti-dsDNA circulante puede unirse directamente a estructuras renales (fragmentos de cromatina expuestos en la membrana basal o antígenos glomerulares con los que reacciona de forma cruzada). Estos dos mecanismos patogénicos pueden coexistir, e incluso predominar, uno u otro en las distintas fases de la nefritis lúpica

Los pacientes con LES generan anticuerpos contra dsDNA, bien aislado, unido a proteínas (ej. histonas) o integrado en estructuras más complejas como los nucleosomas



Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Estos anticuerpos se determinaron inicialmente en relación a vasculitis sistémica tipo Granulomatosis de Wegener o poliangeitis microscópica.

Se pueden determinar por medio de IFI, técnica que permite identificar dos patrones de fluorescencia, un patrón perinuclear, denominado consecuentemente ANCAp y uno citoplasmático denominado ANCAc. Ambos patrones reflejan la presencia de anticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos:

- ANCA_c contra una serin proteasa de los gránulos primarios de los neutrófilos, denominada serin proteasa 3, y en consecuencia este anticuerpo se conoce como anti PR3
- ANCA_p dirigido contra una pleyada de proteínas intracitoplasmáticas residentes de los gránulos de los neutrófilos. El ANCAp asociado a vasculitis se dirige contra la mielperoxidasa y se le conoce como anti MPO. Sin embargo otros antígenos también pueden dar el aspecto de ANCAp o de una fluorescencia mixta denominado ANCA atípico, el cual se asocia entre otras con enfermedades inflamatorias intestinales, especialmente la colitis ulcerosa. Los antígenos asociados son catepsina G, lactoferrina, elastasa y BPI.

Estos anticuerpos particularmente el ANCAp tiene una especificidad baja y aparecen positivos en numerosas situaciones, no solo en vasculitis. Estos anticuerpos se pueden detectar no solo mediante IFI sino también por ELISA, lo que permite identificar antígenos específicos, lo que



evidentemente aumenta el rol diagnóstico del examen. La técnica de IFI es muy difícil de interpretar y requiere un observador entrenado. Este hecho, sumado a la sobreposición que se ha descrito entre el patrón de fluorescencia y los diversos antígenos, es que se sugiere que un ANCA positivo por IFI deba ser evaluado siempre con un ANCA por ELISA, de esta forma se puede tener mayor certeza que existen anticuerpos dirigidos contra los antígenos esperados en estos cuadros clínicos. Los cuadros asociados a ANCA PR3 y MPO son principalmente vasculitis sistémica del tipo de Granulomatosis de Wegener (PR3), poliangeitis microscópica (MPO), glomerulonefritis rápidamente progresiva (MPO) y menos común en Churg-Strauss y muy raro en poliarteritis nodosa clásica. Debe tenerse presente que dado que en estas enfermedades en especial en relación con GW de tipo localizado, la sensibilidad de los ANCA es mala, no superando el 50%, por lo tanto la ausencia de ANCA no descarta el diagnóstico. Por otro lado, un cuadro sistémico con compromiso renal y ANCA negativo debe hacer sospechar otra etiología.

El rol del seguimiento de estos anticuerpos ha sido materia de controversia a lo largo del tiempo. En algunos pacientes es evidente que los títulos de los ANCA siguen la actividad clínica de la enfermedad y el aumento de éstos es seguido por un rebrote de la enfermedad. Para algunos el aumento de título de estos anticuerpos debiera llevar a un cambio de conducta terapéutica, sin embargo sobre este punto no hay un acuerdo universal, y parece más prudente la sugerencia de un control más cercano en aquellos individuos en los cuales se identifica un aumento de los títulos de los anticuerpos.

Complemento

El complemento es una parte del sistema inmune, el cual interviene en los mecanismos de defensa frente a agresiones de diversas índoles. El complemento está formado por una serie de proteínas las cuales se activan en forma secuencial, dando finalmente origen a proteínas con acción deletérea sobre membranas plasmáticas, pero adicionalmente el complemento al unirse a anticuerpos forma complejos inmunes, los cuales son reconocidos por células del sistema retículo-macrofágico y “retirados” de circulación. El depósito tisular, sin embargo puede dar comienzo a un proceso inflamatorio, el cual es parte de los mecanismos involucrados en la patogénesis de algunas de las enfermedades autoinmunes.

Es interesante desde punto de vista recordar que alteraciones genéticas asociadas a un mal “funcionamiento” de este sistema proteico y por ende a un defectuoso aclaramiento de complejo inmunes, se asocia con la aparición de fenómenos mediados por anticuerpos como lupus.

El complemento se puede activar por dos vías principales: la denominada vía alterna o de la properdina, dentro de cuyos mecanismos de activación incluye a proteínas y componentes de las membranas bacterianas y la vía clásica la cual es activada por la presencia de complejos inmunes. En la práctica cotidiana, se determina la concentración de C4 y C3. C3 es una vía final común a la activación del complemento por ambas vías tanto la clásica como la alterna y por lo tanto puede disminuir tanto en infecciones como en activación por complejos inmunes. C4 es una proteína propia de la vía clásica y su disminución implica una activación por la vía de complejos inmunes. En otras situaciones clínicas puede ser de interés la determinación de otros componente del complemento, tal como el CH50, el cual es un reflejo del “funcionamiento” global del complemento, ya que mide la capacidad de hemolizar el 50% del sustrato usado para su determinación, el cual depende de haber formado la cascada terminal C5-C9 para que ocurra. En enfermedades autoinmunes es raramente solicitado, sin embargo en estudio de algunas inmunodeficiencias puede ser más importante.

El lupus es sin duda el estereotipo de las enfermedades en las cuales el complemento juega un papel patogénico y también aquella en que la determinación de los niveles de complemento es más importante en el diagnóstico y seguimiento. Es frecuente que mientras más activa la enfermedad (y



por ende mayor concentración de complejo inmunes) menor sea la concentración de los niveles de complemento en sangre. Sin embargo, al igual que en otras situaciones clínicas, esto no es siempre así y es habitual encontrar pacientes en las cuales los niveles de complemento están permanentemente disminuidos. Una potencial explicación es que se trate de pacientes con defectos genéticos del complemento. En situaciones en las cuales se logra correlacionar la actividad clínica de la enfermedad con los niveles de complemento, el seguimiento de estos puede ser útil.

Si bien en cualquier situación en la cual aumenta la concentración de complejos inmunes puede haber un descenso de los niveles de complemento, es en lupus que la determinación de éstos tiene utilidad clínica. En otros cuadros su utilidad es más limitada.

Una condición interesante a considerar es en aquellos pacientes con síndrome de Sjögren, en los cuales la disminución persistente de C4 se asocia con la evolución a linfoma.

Síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico es la trombofilia adquirida más frecuente. Sus manifestaciones clínicas pueden ser variadas e incluir trombosis venosa o arterial, pérdidas fetales recurrentes, infertilidad, *livedo reticularis*, trombocitopenia y otras alteraciones menos comunes incluyendo la dramática presentación del síndrome antifosfolipídico catastrófico. Este último es un cuadro clínico de alta mortalidad, caracterizado por trombosis en 3 órganos en forma simultánea, generalmente incluyendo falla renal, anemia hemolítica y trombocitopenia.

El diagnóstico se establece por la detección de anticuerpos y por pruebas funcionales de coagulación.

Los anticuerpos más comúnmente detectados son las anticardiolipinas de clase IgG e IgM en títulos moderados o elevados. Este examen se realiza mediante una técnica de ELISA y detecta los anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de membrana asociados a un cofactor. El test permite cuantificar la cantidad de anticuerpos, lo cual se expresa como unidades estandarizadas. Se define como títulos moderados sobre 40 U y altos sobre 80 U. Los títulos menores tienen una baja asociación con el síndrome antifosfolipídico, sin embargo esto debe ser analizado paciente a paciente. De acuerdo a los criterios de diagnóstico actualmente en uso se requieren al menos dos determinaciones distanciadas por 3 meses para considerar el examen como positivo. Esto dado que la detección de anticuerpos en forma transitoria no es infrecuente, más aún en títulos bajos y no son suficientes para definir un síndrome antifosfolipídico.

Otro test de utilidad diagnóstico es la detección de anticuerpos contra beta glicoproteína I. También se determina por medio de una técnica de ELISA, sin embargo no hay un nivel de corte que defina significancia, como si la hay para las anticardiolipinas, por lo que cualquier positivo debe considerarse positivo.

El otro test que completa la trilogía de elementos que define un síndrome antifosfolípidos es el denominado anticoagulante lúpico. El nombre de este test se presta para confusiones, ya que su presencia confiere, al igual que los otros exámenes, un riesgo de trombosis. Este es un examen cualitativo en el cual se mide indirectamente la presencia de anticuerpos contra fosfolípidos por su capacidad de interferir con la cascada de coagulación y dar tiempo de sangría prolongado el cual no se corrige al agregar plasma normal (lo cual ocurriría si hubiera un déficit de algún factor de la coagulación alterado).

En suma, el cuadro de síndrome antifosfolípido se define por la presencia de uno o más de los test mencionados. La presencia de dos o más en forma simultánea aumenta el riesgo de manifestaciones clínicas.

Criterios de clasificación ACR/EULAR 2023

Para que un paciente sea clasificado como SAF, debe tener al menos una prueba positiva de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en los últimos 3 años desde que se identificó un criterio clínico asociado a AAF.

Los anticuerpos que se miden son

Anticardiolipina
Anti- β 2-glucoproteína I
Anticoagulante lúpico



Criterios de clasificación ACR/EULAR

Se aplica a los pacientes con AAF positivo un sistema de puntos sobre una serie de criterios agrupados en dos dominios:

① Dominios clínicos

- Tromboembolismo venoso macrovascular.
- Trombosis arterial macrovascular.
- Microvascular.
- Obstétrico.
- Válvulas cardíacas.
- Hematológico.

② Dominios de laboratorio

- Ensayos de coagulación funcional para anticoagulante lúpico.
- Ensayos de inmunoabsorción enzimática en fase sólida para anticuerpos IgG/IgM anticardiolipina y/o IgG/IgM anti- β 2-glicoproteína I.

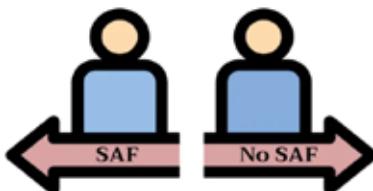


Criterios de clasificación ACR/EULAR

¿Qué pacientes son clasificados como SAF?

Aquellos con, al menos:

- ✓ Tres puntos en los dominios clínicos y
- ✓ Tres puntos en los dominios de laboratorio.



Enfoque clínico

Artritis reumatoidea

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune, crónica, cuya etiología es multifactorial y no existe una causa específica establecida. La expresión de la enfermedad podría obedecer a una combinación de aspectos inmunes, ambientales, endocrinos y genéticos. Puede presentarse a cualquier edad, pero la mayoría de los casos se encuentran entre la tercera y quinta décadas de la vida. Afecta principalmente al sexo femenino en una proporción de 3 a 1. La incidencia se encuentra en promedio entre 20 a 50 casos por 100,000 habitantes por año y su prevalencia es en promedio del 1%. El diagnóstico de la artritis reumatoide es básicamente clínico y depende en gran parte de una historia adecuada y cuidadosa. Establecer el diagnóstico preciso lo antes posible ha llegado a ser un imperativo fundamental en esta enfermedad. Todos los tratamientos modernos hacen énfasis en la necesidad de su implementación precoz, porque cuanto antes se trate, mayores son las posibilidades de buena respuesta, con el fin de prevenir el daño articular y mejorar la supervivencia de los paciente

En 2010, el Colegio Estadounidense de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo colaboraron para crear nuevos criterios de clasificación para AR. Los nuevos criterios son un esfuerzo para diagnosticar AR más temprano en pacientes que pueden no cumplir con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1987. Los criterios de 2010 no incluyen la presencia de nódulos reumatoideos o cambios erosivos radiográficos, los cuales son menos probables en la AR temprana. La artritis simétrica tampoco se requiere en los criterios de 2010, lo que permite una presentación asimétrica temprana



| Criterios diagnósticos 2010 | Score |
|---|-------|
| Población objetivo (¿Quién debe hacerse la prueba?): Pacientes que: 1) tienen al menos una articulación con sinovitis clínica definitiva (edema)* 2) con sinovitis no explicada mejor por otra enfermedad† 6 o más puntos son definitivos de AR. | |
| A. COMPROMISO ARTICULAR | |
| 1 Articulación grande | 0 |
| 2-10 articulaciones grandes | 1 |
| 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de art grandes) | 2 |
| 4-10 art. Pequeñas (con o sin compromiso de grandes art) | 3 |
| > 10 articulaciones (al menos 1 pequeña) | 5 |
| B. Serología (al menos 1 resultado de la prueba es necesario para la clasificación) | |
| FR negativo y ACPA negativo | 0 |
| FR débil positivo o ACPA débil positivo | 2 |
| FR fuerte positivo o ACPA fuerte positivo | 3 |
| C. Reactantes de la fase aguda (al menos 1 prueba) | |
| PCR normal y VSG normal | 0 |
| PCR anormal y VSG anormal | 1 |
| D. Duración de los síntomas | |
| < 6 semanas | 0 |
| >= 6 semanas | 1 |

2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative *Ann Rheum Dis* 2010 69: 1580-1588

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida, muy heterogénea, que se caracteriza por presentar múltiples anormalidades inmunológicas y compromiso de muchos órganos. Afecta principalmente al sexo femenino en proporción de 9 a 1, con mayor incidencia entre la segunda y la quinta décadas de la vida; en niños y ancianos esta relación es menor. Los diferentes subgrupos tienen características clínicas e inmunológicas variadas; por consiguiente el tratamiento y el pronóstico difieren. En el lupus eritematoso sistémico, como enfermedad autoinmune clásica, numerosos factores son importantes en su patogénesis y es posible que desempeñen un papel mayor o menor en cada paciente. Se caracteriza por presentar múltiples anormalidades celulares del sistema inmune, formación de autoanticuerpos y complejos inmunes, y finalmente daño celular. Si bien su etiología es desconocida, es una entidad multifactorial; los factores predisponentes son de naturaleza genética, ambiental y hormonal. El lupus eritematoso sistémico no tiene ningún patrón clínico característico y sus manifestaciones son muy variadas. Puede empezar en forma aguda con lesiones multisistémicas, o presentarse con compromiso de un solo órgano. En las primeras fases de la enfermedad, los signos y los síntomas pueden ser muy sutiles y simular otras entidades. Los síntomas constitucionales, como fiebre, debilidad, fatiga, pérdida de peso y malestar general, son bastante frecuentes y pueden ser la primera evidencia de la enfermedad; la fatiga, es uno de los más comunes, a pesar de poca actividad física, y con frecuencia no guarda relación con los hallazgos de laboratorio; además, es común encontrar fibromialgia asociada a lupus eritematoso sistémico, la cual suele ser la causa más importante de la fatiga. El diagnóstico puede ser sencillo, como sucede en personas con compromiso multisistémico y anticuerpos antinucleares positivos, o difícil durante el curso crónico de la enfermedad o cuando se encuentra una manifestación aislada como nefritis, artritis, trombocitopenia, anemia hemolítica, etc.

En general, el diagnóstico se establece cuando una constelación de aspectos clínicos se asocia con serología positiva o cambios histopatológicos definidos. En 1971 la Asociación Americana de Reumatología (ARA), actualmente Colegio Americano de Reumatología, estableció 11 criterios para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico, que fueron modificados en 1982, y nuevamente en 1997.

Los criterios de clasificación EULAR / ACR 2019 para LES incluyen ANA positivo al menos una vez como criterio de entrada obligatoria; seguido de criterios aditivos ponderados agrupados en siete dominios clínicos (constitucionales, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutáneos, serosos, musculoesqueléticos, renales) y tres inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidos, proteínas del complemento, anticuerpos específicos de LES) y ponderados de 2 a 10. Se clasifican ≥10 puntos. En la cohorte de validación, los nuevos criterios tenían una sensibilidad del 96.1% y una especificidad del 93.4%, en comparación con una sensibilidad del 82.8% y una especificidad del 93.4% del ACR 1997 y una sensibilidad del 96.7% y una especificidad del 83.7% de los criterios de Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012.



LUPUS

Nuevos Criterios de Clasificación de LUPUS EULAR 2019



Criterio de Entrada: ANA's $\geq 1:80$ ó una prueba equivalente positiva en células epiteliales humanas tipo 2 (Hep-2)

Criterios aditivos: No cuente un criterio si es más probable que exista una explicación distinta a LES; la ocurrencia de un criterio en al menos una ocasión es suficiente; por lo menos se requiere un criterio clínico; no es necesario que los criterios ocurran simultáneamente; dentro de cada dominio, sólo se cuenta el criterio ponderado más alto para puntaje total

| Dominio clínico y criterios | Peso | Hematológicos | |
|---|------|--|-------------|
| Constitucionales | | | |
| Fiebre | 2 | Leucopenia | 3 |
| | | Trombocitopenia | 4 |
| | | Hemolisis autoinmune | 4 |
| Artritis | 6 | Renales | |
| Sinovitis caracterizada por inflamación ó derrame en ≥ 2 articulaciones ó sensibilidad en ≥ 2 articulaciones + rigidez matutina ≥ 30 min | | Proteinuria > 0.5 g/24 hrs | 4 |
| | | Biopsia renal clase II ó V para nefritis lúpica | 8 |
| | | Biopsia renal clase III ó IV para nefritis lúpica | 10 |
| Cutáneos | | Dominio inmunológico y criterios | Peso |
| Alopecia no cicatrizante | 2 | Complemento | |
| Úlceras orales | 2 | C3 bajo ó C4 bajo | 3 |
| Lupus cutáneo subagudo ó lupus discoide | 4 | C3 bajo y C4 bajo | 4 |
| Lupus cutáneo agudo | 6 | Anticuerpos antifosfolípidos | |
| Neurológicos | | Anticuerpos anti-cardiolipina ó anti-β2GP1 ó anticoagulante lúpico | 2 |
| Delirium | 2 | Anticuerpos de alta especificidad | |
| Psicosis | 3 | Anti-dsDNA | 6 |
| Convulsiones | 5 | Anti-Smith | 6 |
| Serositis | | | |
| Derrame pleural ó pericárdico | 5 | | |
| Pericarditis aguda | 6 | | |

Clasifica como LES con un score de 10 o más si se cumple el criterio de entrada

Lancet 2019; 393: 2344-58

La presencia de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA nativo (o de doble cadena), anti-Sm, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, prueba de Coombs positiva, proteinuria igual o mayor de 0,5 g en la orina de 24 horas y falsa reacción serológica para la sífilis, cumplen con este objetivo. Es preciso, para cada dato de laboratorio, determinar su sensibilidad y especificidad. Por ejemplo, la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia tiene gran sensibilidad (95%), pero baja especificidad. Los anticuerpos anti-DNA nativo tienen



menor sensibilidad pero mayor especificidad e igual ocurre con los anticuerpos anti-Sm. También otros exámenes de laboratorio, como la cuantificación de proteinuria de 24 horas, las pruebas de función renal (urea, creatinina), la valoración hematológica (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y la inmunológica (anti-DNA nativo, C3, C4, complemento total hemolítico –CH50–, prueba de Coombs) son importantes en el diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes.

Finalmente, se debe enfatizar que cualquier resultado de laboratorio, valorado aisladamente, puede inducir a errores de diagnóstico, como por ejemplo, la presencia de anticuerpos antinucleares en el lupus inducido por medicamentos o en pacientes con hepatitis autoinmune o con endocarditis bacteriana subaguda. Un correcto análisis clínico y la correlación inteligente con los informes del laboratorio son de gran valor para establecer un diagnóstico preciso y poder adoptar las medidas terapéuticas adecuadas

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica, autoinmune, con una prevalencia en la población general de alrededor 1%, con una relación 9:1 entre mujeres y hombres, muy similar a la de la mayoría de enfermedades autoinmunes. Puede ser de carácter primario o secundario a otra enfermedad autoinmune, como la artritis reumatoide. El síndrome de Sjögren es una enfermedad caracterizada por resequedad de las mucosas, principalmente la oral (xerostomía) y la ocular (xeroftalmia), debido a la disminución o ausencia de secreciones glandulares. El carácter autoinmune de la enfermedad está dado por la presencia de autoanticuerpos (en suero y saliva), algunos de ellos con propiedades patógenas comprobadas, por la ausencia de un agente etiológico conocido, y por las características histopatológicas. Inicialmente definido como una exocrinopatía autoinmune, el síndrome de Sjögren primario es considerado actualmente como una epitelitis autoinmune, dado que el epitelio de las glándulas exocrinas parece ser el blanco de la respuesta inflamatoria.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica, generalmente bien tolerada, cuyo diagnóstico se realiza, en la mayoría de las veces, al cabo de varios años de inicio de la enfermedad. Esto conlleva a que no todos los pacientes sean diagnosticados en el mismo momento evolutivo, por lo que los resultados de las pruebas diagnósticas también pueden variar. En los casos de pacientes con síndrome de Sjögren secundario, la importancia de los signos y síntomas de la enfermedad de base pueden enmascarar la existencia del síndrome de Sjögren asociado.

Una de sus complicaciones más graves es la aparición de un linfoma, con mayor frecuencia del tipo de linfoma no Hodgkin B de bajo grado como los linfomas MALT (tejido linfático asociado a la mucosa)

El diagnóstico del síndrome de Sjögren se basa fundamentalmente en la demostración de que existe una queratoconjuntivitis seca y una xerostomía en el contexto de una enfermedad autoinmune. Sin embargo, la biopsia de las glándulas salivales menores es la técnica por excelencia para confirmar el diagnóstico del síndrome de Sjögren. Desde el primer congreso internacional sobre el síndrome de Sjögren desarrollado en Copenhague en 1986, se han realizado numerosos esfuerzos para establecer unos criterios unificados para el diagnóstico del síndrome de Sjögren. El problema más importante radica en que no existe un «patrón oro» para su diagnóstico. Se han propuesto en los últimos años hasta 10 criterios distintos para el diagnóstico del síndrome de Sjögren. El último consenso europeo-americano probablemente se consolidará como la pauta diagnóstica a utilizar.

El cambio más importante con respecto a los criterios europeos se basa en la existencia imprescindible de una biopsia de glándula salival patológica y/o anti Ro/La positivos para el diagnóstico de un síndrome de Sjögren.

Criterios de clasificación ACR/EULAR 2016 para Síndrome de Sjögren primario

| Item | Score |
|--|-------|
| Sialadenitis linfocítica focal en glándula salival menor con ≥ 1 foco linfocítico/ 4 mm^2 de tejido glandular | 3 |
| Anti-SSA/Ro positivo | 3 |
| Puntuación de tinción ocular ≥ 5 (o ≥ 4 según escala de Bjsterveld) en al menos un ojo | 1 |
| Test de Schirmer $\leq 5 \text{ mm}/5 \text{ minutos}$, en al menos un ojo | 1 |
| Flujo salival sin estimular $\leq 0,1 \text{ ml}/\text{minuto}$ | 1 |

Diagnóstico: ≥ 4 puntos

Para síndrome de Sjögren secundario:

En pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (por ejemplo, otra enfermedad bien definida del tejido conectivo), la presencia del item I o item II más dos de los items III, IV y V puede ser considerado como indicador de síndrome de Sjögren secundario

Criterios de exclusión:

- Antecedente de tratamiento previo con radiación en cabeza y cuello
- Infección por virus de Hepatitis C
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Linfoma pre-existente
- Sarcoidosis
- Enfermedad de injerto versus huésped
- Uso de drogas anticolinérgicas

Esclerodermia

La esclerodermia es un término amplio que abarca la esclerodermia localizada (confinada a la piel) y la esclerodermia sistémica. La esclerodermia sistémica es una enfermedad inflamatoria crónica del tejido conectivo, de causa desconocida, que produce engrosamiento de la piel, fibrosis, anomalías estructurales de pequeños vasos sanguíneos, pérdida del músculo liso de los órganos internos y pérdida progresiva de funciones viscerales y cutáneas. Hasta la actualidad no existe ninguna hipótesis unificada que explique su patogénesis. Sin embargo, anomalías fundamentales en al menos tres tipos de células están íntimamente implicadas en el desarrollo de las manifestaciones clínicas y patológicas de la enfermedad. Estos tres tipos de células son: (1) fibroblastos; (2) células endoteliales; y, (3) células del sistema inmunológico, en particular, linfocitos T y B.

Las alteraciones funcionales en estas células ocasionan la característica tríada de cambios patológicos en la esclerodermia sistémica: fibrosis cutánea y visceral severa, obliteración del lumen de pequeñas arterias y arteriolas, y anomalías en la inmunidad humoral y celular.

En los últimos 30 años, el estudio de la esclerodermia sistémica ha evolucionado desde el concepto de que la enfermedad era debida puramente a la sobreproducción de colágeno por los fibroblastos



afectados hasta la actual etapa en la cual es posible postular varios posibles procesos distintos y extremadamente complejos que pueden ocurrir en las fases iniciales de esta enfermedad.

La esclerodermia sistémica a su vez, puede presentar dos modalidades principales:

- Esclerodermia sistémica limitada, con infiltración cutánea distal a codos y rodillas, respetando el tronco, con relativo menor compromiso visceral y asociada a anticuerpos anticentrómero (en alrededor de dos tercios de los pacientes)
- Esclerodermia sistémica difusa, que produce compromiso cutáneo generalizado distal y proximal, mayor afectación orgánica y se asocia con anticuerpos anti-topoisomerasa I (también conocidos como Scl-70).

El síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, compromiso esofágico, esclerodactilia y telangiectasias), se considera actualmente como una escleroderma sistémica limitada. Los síntomas iniciales son inespecíficos; astenia, fatigabilidad, poliartralgias, mialgias, edema de manos y de pies y fenómeno de Raynaud. Luego engrosamiento y esclerodermia cutánea, y compromiso visceral, que generalmente aparece dentro de los tres primeros años de evolución. Con posterioridad aparecen frotes tendinosos y contracturas de los dedos de las manos, que producen limitación funcional. Tardíamente puede haber regresión parcial del compromiso cutáneo y aparición de telangiectasias y calcinosis de partes blandas. La esclerodermia en su forma clínica sistémica, al igual que el resto de las enfermedades difusas autoinmunes del tejido conectivo, presenta una variedad de autoanticuerpos (entre ellos, el anticentrómero y el anti-topoisomerasa I) que tienen gran valor diagnóstico, apoyan el mayor compromiso específico de ciertos órganos internos, y por ello pueden ser indicadores pronósticos

Criterios de clasificación de SSc de ACR-EULAR, 2013

| Ítem | Sub-ítem (s) | Puntos |
|--|--|--------|
| Esclerosis cutánea de los dedos de ambas manos que se extiende sobre pasando las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) (criterio suficiente) | - | 9 |
| Esclerosis de dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta) | "Puffy fingers" "en salchicha" Esclerodactilia (distal MCF y proximal IFP) | 2 4 |
| Lesiones en las puntas de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta) | Úlceras digitales (distal a IFP) "pitting" "mordedura de rata" | 2 3 |
| Telangiectasias (máculas redondas, no arañas vasculares) | - | 2 |
| Alteraciones capilaroscópicas (Dilatación y/o pérdida capilar) | - | 2 |
| Hipertensión Arterial Pulmonar y/o Enfermedad Pulmonar Intersticial (máxima puntuación 2) | Hipertensión Arterial Pulmonar (CCD) Enfermedad Pulmonar Intersticial (Tc, Rx o crepitantes en "velcro") | 2 2 |
| Fenómeno de Raynaud | - | 3 |
| Autoanticuerpos relacionados con SSc (anticentrómero, anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70), anti-RNA polimerasa III) (máxima puntuación 3) | Anticentrómero Anti-topoisomerasa I Anti-RNA polimerasas III | 3 |

La puntuación total se determina sumando las puntuaciones máximas de cada categoría
Pacientes con puntuación ≥ 9 son clasificados de SSc definida

Criterios de exclusión: 1) Esclerodermia sin esclerodactilia
2) Síndromes esclerodermiformes



Enfermedad muscular inflamatoria

Las enfermedades inflamatorias del músculo se conocen también con el nombre de miopatías inflamatorias idiopáticas (entre ellas, la dermatomiositis y la polimiositis) y actualmente se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades en las que el sistema inmune participa de manera importante en su etiopatogénesis. Estas enfermedades se pueden presentar en forma aislada, o bien, asociadas a otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, a enfermedades malignas y en casos raros, asociadas a una infección o a la exposición a algún agente ambiental.

Aunque se han propuesto diversas clasificaciones para este grupo de padecimientos, ninguna ha sido validada en forma prospectiva ni tampoco se han estudiado de manera cuidadosa para determinar su utilidad en la práctica.

Bohan y Peter publicaron los criterios de diagnóstico que han servido como estándar en los estudios de polimiositis y dermatomiositis. Estos criterios representaron en su momento un abordaje profundo de las manifestaciones clínicas de los pacientes en quienes se sospechaba la presencia de miositis. Aunque la etiología de este grupo de enfermedades es aún desconocida, los conceptos sobre la clasificación y la patogénesis han evolucionado en forma importante en los últimos 15 a 20 años, y aunque la polimiositis y la dermatomiositis se consideran enfermedades diferentes, están relacionadas entre sí dentro del grupo de las miopatías inflamatorias idiopáticas, un grupo de enfermedades en las que el daño muscular es el resultado de una inflamación cuya causa se desconoce. En estos últimos años se han desarrollado nuevos métodos de diagnóstico, principalmente algunas pruebas para detectar la presencia de autoanticuerpos en el suero de los pacientes (entre ellos, anti-Scl-70, anti-Jo-1 y anti-Mi-2), así como la resonancia magnética nuclear para el estudio de grupos musculares.

Un estudio multicéntrico reciente que se llevó a cabo en Japón propuso nuevos criterios para el diagnóstico de la polimiositis y la dermatomiositis; en ellos se incluyeron los cinco criterios de Bohan y Peter, y se agregaron cuatro nuevos criterios, tres de los cuales (la artritis o artralgias, los signos de inflamación generalizada – fiebre, elevación de proteína C reactiva o de la eritrosedimentación – y la sensibilidad o dolor muscular) son manifestaciones comunes de enfermedades reumáticas que no se presentan en miopatías localizadas y en neuropatías. Debido a su poca especificidad, estos criterios no son particularmente útiles para establecer el diagnóstico en pacientes individuales. El otro nuevo criterio propuesto es la presencia del anticuerpo anti-Jo-1, y aunque representa un importante criterio nuevo, es solamente uno de los varios autoanticuerpos específicos de miositis que actualmente se han identificado. Por otra parte, también en años recientes los autoanticuerpos se han utilizado para definir subgrupos de pacientes que son más homogéneos en varios aspectos, como son la asociación de datos clínicos, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. En general, el diagnóstico de las miopatías inflamatorias, al igual que el de otras enfermedades reumáticas, es complejo y frecuentemente se dificulta aún más por el inicio insidioso del padecimiento, por la presencia de síntomas de sobreposición y porque no se tiene una prueba diagnóstica definitiva.

En la mayoría de las enfermedades reumáticas, los criterios de clasificación se han desarrollado para que puedan compararse poblaciones de pacientes de diferentes centros y en ocasiones de origen étnico diverso, y aunque no es el propósito fundamental, muchos médicos los utilizan como una guía para el diagnóstico de pacientes en forma individual.

Polimiositis

Manifestaciones musculares

En el curso de semanas o meses, el paciente desarrolla debilidad simétrica y proximal de las extremidades, aunque a veces puede ser asimétrica, la cual puede asociarse a fatiga y dolor muscular¹⁰. Los músculos faciales no se afectan, y los músculos distales se comprometen solo en etapas tardías. Raramente, los músculos paravertebrales y del cuello se afectan, lo cual puede producir, respectivamente, camptocornia y el signo de la cabeza caída



Manifestaciones extramusculares

- Manifestaciones articulares: artralgia y artritis no erosiva en muñecas, rodillas y articulaciones pequeñas de las manos
- Manifestaciones cardiovasculares: arritmias, miocarditis, pericarditis, falla cardiaca congestiva, enfermedad valvular cardiaca y fibrosis secundaria. Su frecuencia varía entre el 6% al 75% de los casos, dependiendo si se consideran los eventos clínicos o subclínicos. Se ha descrito que el compromiso cardiovascular es la causa de muerte en 10%-20% de los pacientes
- Manifestaciones pulmonares y gastrointestinales: hipoventilación por compromiso de los músculos respiratorios, incluyendo el diafragma; neumonía aspirativa y apnea obstructiva del sueño en paciente con disfagia y compromiso del músculo faringoesofágico; y enfermedad pulmonar intersticial, la cual se presenta en 20 a 65% de los casos y es considerada un factor de riesgo mayor para muerte prematura. La presencia de anticuerpos anti-sintetasa en un marcador predictivo fuerte para enfermedad pulmonar intersticial

Dermatomiositis

Manifestaciones musculares

Se presenta con debilidad muscular progresiva subaguda como la PM.

Manifestaciones extramusculares

- Manifestaciones dermatológicas: las características cutáneas patognomónicas incluyen la erupción papular violácea en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas (pápulas de Gottron) y la coloración púrpura de los párpados acompañada de edema periorbital (heliotropo). Otros hallazgos cutáneos incluyen el eritema en superficies extensoras (signo de Gottron); el eritema en cara, cuello y pecho (signo de V), o en la parte posterior del cuello y hombros (signo del chal); la hiperqueratosis de los dedos (dedos de carpintero o de mecánico), y las telangiectasias periungueales.
- Manifestaciones cardiovasculares: arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, miocarditis, pericarditis, angina y fibrosis. La afectación cardiaca sintomática es rara, pero hasta el 50% de los pacientes con DM tendrá afectación asintomática
- Manifestaciones pulmonares: la enfermedad pulmonar intersticial en DM es clínicamente más grave y tiene peor pronóstico que en PM, lo cual se ha asociado con la presencia de anticuerpos contra el gen asociado a la diferenciación de melanoma



Tabla 1. Criterios diagnósticos de Bohan y Peter para PM y DM^{34,35}.

| Criterios | Detalles |
|---|--|
| 1. Debilidad muscular proximal simétrica | Prograe durante semanas o meses, con o sin disfagia y/o debilidad diafragmática |
| 2. Elevación de los niveles de enzima del músculo esquelético | Niveles elevados de enzimas que incluyen CK, AST, ALT, y/o LDH. |
| 3. Resultados anormales de EMG | Polifásico, pequeños y cortos potenciales de unidad motora: potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas, aumento de la irritabilidad de inserción, y descargas repetitivas de alta frecuencia |
| 4. Anormalidad en la biopsia muscular | Hallazgos histopatológicos de degeneración, regeneración, necrosis e infiltrados mononucleares intersticiales |
| 5. Erupción típica de la dermatomiositis en la piel | Exantema en heliotropo o signo de Gottron |

PM definitivo: todo 1-4

Probable PM: 3 de 1-4

Possible PM: 2 de 1-4

DM definitivo: 5 + 3 de 1-4

Probable DM: 5 + 2 de 1-4

Possible DM: 5 + 1 de 1-4.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Dalakas para PM y DM⁷.

| Criterios | Polimiositis | | Dermatomiositis miopática | | Dermatomiositis amiopática |
|--------------------------------|--|---|---|---|--|
| | Definido | Probable | Definido | Probable | Definido |
| Debilidad muscular miopática | Si | Si | Si | Si | No |
| Electromiografía | Patrón miopático | Patrón miopático | Patrón miopático | Patrón miopático | Miopático o no específico |
| Enzimas musculares | Alto (hasta 50 veces normales) | Alto (hasta 50 veces normales) | Alto (hasta 50 veces normal) o normal | Alto | Alto (hasta 10 veces normal) o normal |
| Biopsia muscular | Inflamación primaria con el complejo CD8 MHC-1 y no hay vacuolas | Expresión de MHC-1, pero no infiltrados de CD8 o vacuolas | Infiltrado perifascicular, perivascular y perimisial o atrofia perifascicular | Infiltrado perifascicular, perivascular y perimisial o atrofia perifascicular | No específica o diagnóstica para DM (sub miopatía clínica) |
| Lesiones dérmicas o calcinosis | Ausente | Ausente | Presente | No detectado | Presente |



Bibliografía

1. 10.1016/S0716-8640(12)70327-9.Laboratory in rheumatology Wainstein G. EduardoUnidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.
2. Evaluación de laboratorio en enfermedades reumáticas Murat Birtane , Selcuk Yavuz y Nurettin Tastekin Método World J. 2017 26 de marzo; 7(1): 1–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5366934/>
3. El laboratorio en las enfermedades reumáticas autoinmunes José Fernando Molina Restrepo. El laboratorio en las enfermedades reumáticas. Medicina & Laboratorio 2007; 13: 11-33. Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 60. Editora Médica Colombiana S.A., 2007
4. Ramos-Niembro F. Criterios para la clasificación de las enfermedades reumáticas. In Tratado Hispanoamericano de Reumatología, Alarcón-Segovia D, Molina J, Molina JF, Catoggio L, Cardiel MH y Angulo JM. Editorial Nomos S.A., Bogotá, Colombia. 2006; 113- 119
5. Miopatías autoinmunes: revisión de diagnóstico y manejo Autoimmune myopathies: diagnosis and management review Tulio Bertorini^{1,2}, Kelly Meza^{3,4}, Natalia Chung University of Tennessee Medical Center. Tennessee, USA. Baptist Memorial Hospital. Memphis, USA. Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, Weill Cornell Medicine, New York. New York, USA. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. Department of Neurology, University of Rochester Medical Center. Rochester NY, USA
- 6.