

Jornadas de
Reumatología en
Atención Primaria (RAP)

Alicante
1 y 2 de octubre
2018



El laboratorio en Reumatología

Dr. Antonio Álvarez de Cienfuegos. Hospital Vega Baja. Orihuela.



- No tengo conflictos de interés relacionados con esta presentación.



1. Utilidad de las pruebas de laboratorio.
2. Tipos de analítica en las enfermedades reumáticas:
 - Analítica general.
 - Reactantes de Fase Aguda.
 - Pruebas especiales.
3. La analítica en la osteoporosis.
4. Conclusiones.
5. Preguntas/casos clínicos



Confirmar o excluir un diagnóstico

Extensión de la enfermedad

Seguimiento y toxicidad de fármacos

Pronostico



- El laboratorio sirve de ayuda en el diagnóstico
- Aunque pruebas diagnósticas de certeza o patognomónicas son escasas



Es fundamental la anamnesis y la exploración física

Deben solicitarse en función de la sospecha clínica



- En las **patologías de origen mecánico** las pruebas de laboratorio son **normales**
- Las pruebas de laboratorio:
En ocasiones se utilizan para excluir otros procesos como infecciones, neoplasias o patologías concomitantes

Después del diagnóstico se utilizan para:

- valoración de la actividad de la enfermedad
- afectación de determinados órganos
- valoración de la toxicidad de fármacos
- presencia de comorbilidad asociada

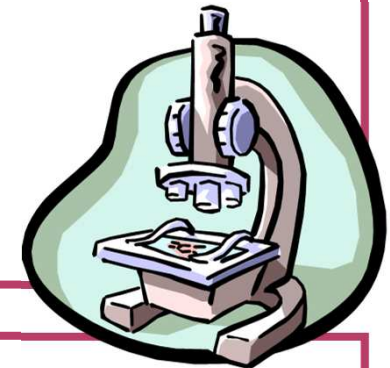


• **Analítica en las enfermedades reumáticas**

Analítica general (hemograma, bioquímica, sedimento, serología viral)

Reactantes de fase aguda (VSG y PCR)

Analítica especial (FR, Anti-CCP, ANA-ENA...)



• **Analítica en la osteoporosis**



- Son las primeras pruebas complementarias que se deben solicitar.
- Dentro de ellas:
 - + Hemograma.
 - + Perfil bioquímico de sangre y orina.
- Visión general del estado de salud del paciente.
- Orientar sobre EAS y síndromes del aparato locomotor.
- Objetivos primarios:
 - + Ayudar al proceso diagnóstico.
 - + Evaluar la gravedad y extensión de la enfermedad.
 - + Investigar posibles comorbilidades.
 - + Valorar la actividad de la enfermedad.
 - + Detectar los efectos adversos del tratamiento.



1. HEMOGRAMA COMPLETO

- Realizarse: inicio de la valoración general y periódicamente.
- Valorando:
 - + Serie roja
 - + Serie blanca
 - + Plaquetas

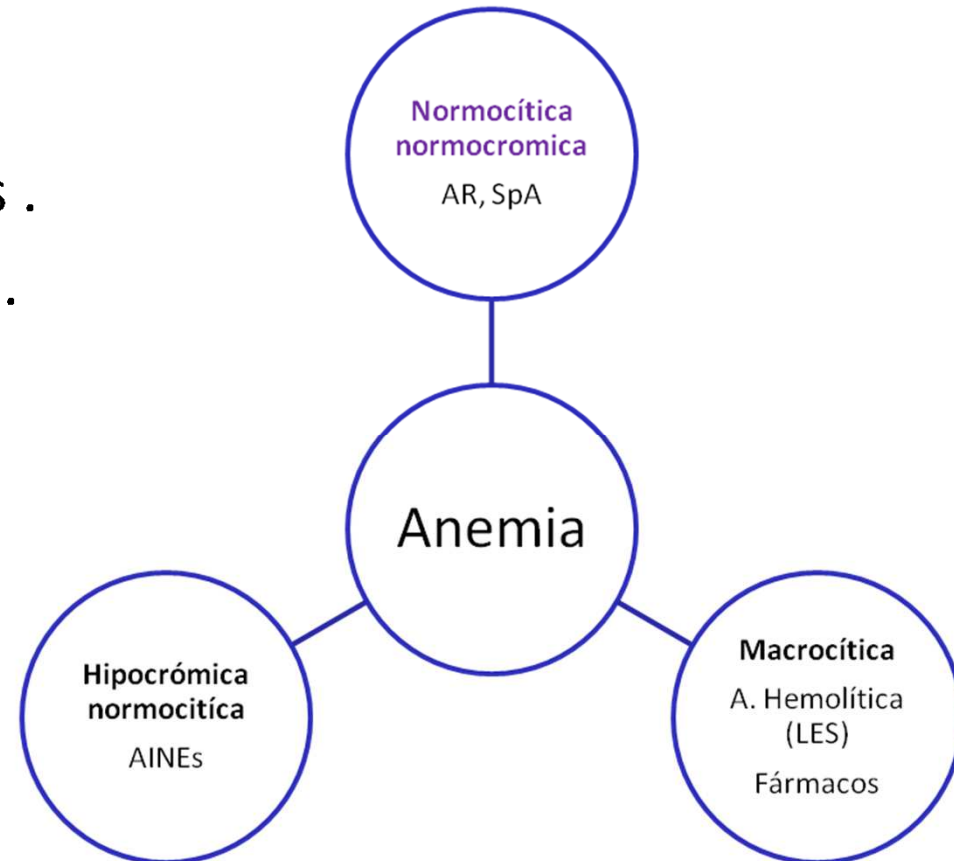


Jiménez Palop M. Utilidad de la analítica general en el estudio de las enfermedades reumáticas.
En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 233-237.



Serie roja:

- Anemia:
 - + Hb < 12 g/L en mujeres .
 - + Hb < 13 g/L en hombre.
- + Multifactorial:
 - * Enfermedad de base.
 - * Fármacos.
- + AEC.





Valores de los parámetros de laboratorio en los distintos tipos de anemia por ER

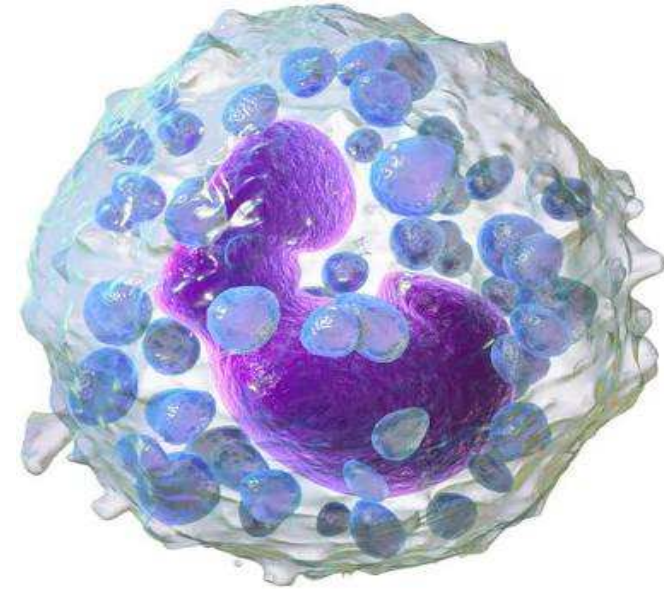
Parámetro	AEC	A. Ferropénica	AHA
Hierro	N o ↓	↓	N o ↑
Ferritina	N o ↑	↓	N
Transferrina	N o ↓	↑	
Saturación de transferrina	N o ↓	↓	N o ↑
VCM y HCM	N o ↓	↓	N
Hepcidina	↑	N o ↓	
Reticulocitos	↓	↓	↑
Marcadores de inflamación (PCR)	↑	N	N o ↑
Haptoglobina	N o ↑	N	↓

AHA: anemia hemolítica autoinmune. AEC: anemia por enfermedad crónica



Leucocitos:

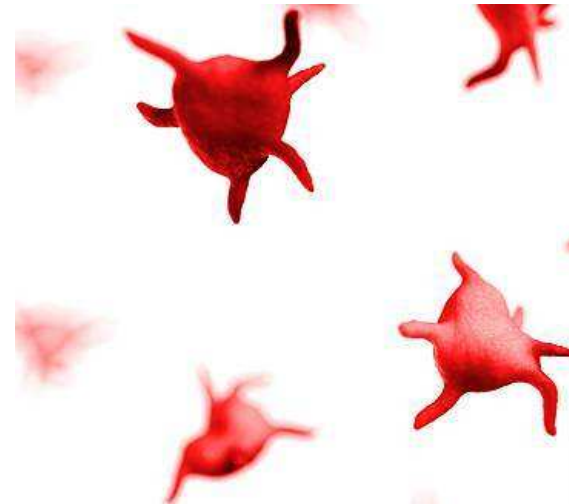
- Leucocitosis:
 - + Corticoides.
 - + Brotes de poliartritis.
 - + Infección.
- Leucopenia:
 - + Actividad de la enfermedad.
 - + Fármacos.
 - + Infecciones.





Plaquetas:

- Trombocitopenia:
 - + Actividad de la enfermedad.
 - + Fármacos (AINEs, Heparinas).
 - + Infecciones.
 - + Malignidad (linfomas).
- Trombocitosis:
 - + Reactiva a inflamación crónica.
 - + Infección.
 - + Tumores.
 - + Daño tisular.
 - + Déficit de Fe.





2. BIOQUÍMICA COMPLETA

- Glucemia.
- Perfil hepático.
- Perfil renal.
- Ac. úrico → hiperuricemia (artritis gotosa)
- CPK, LDH, aldolasa → polimiositis o miositis
- Perfil lipídico → riesgo cardiovascular



Jiménez Palop M. Utilidad de la analítica general en el estudio de las enfermedades reumáticas.
En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 233-237.



3. ORINA Y SEDIMENTO

- Proteínas en orina de 24 horas



glomerulonefritis
vasculitis renal
amiloidosis

- Calciuria de 24 horas



metabolismo óseo

- Estudio de eliminación renal de urato:

Uricosuria de 24 horas

Cociente úrico/cr en orina

Acl de ac. úrico y/o excreción fraccionada de ac úrico

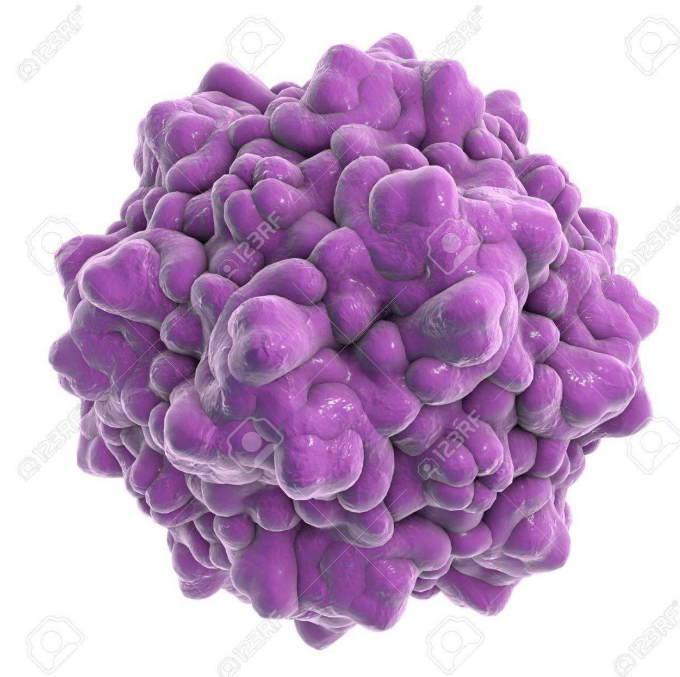


gota

4. SEROLOGÍA VIRAL

Parvovirus B19, CMV, VEB, VIH, VHB y VHC.

- Artritis de inicio reciente.
- Poliartralgias inflamatorias.
- Antes del inicio de algunos tratamientos.



Marras Fernández-Cid C. Artritis virales. En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 684-688.

***DOLOR
MECÁNICO***

VS

***DOLOR
INFLAMATORIO***





- ✓ Proteínas que sufren cambios significativos en sus concentraciones séricas en respuesta a la inflamación.
- ✓ No tiene valor diagnóstico porque son poco específicos.
- ✓ Son marcadores de actividad.
- ✓ Útiles para valorar respuesta al tratamiento.
- ✓ VSG y PCR.



VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG)

- La más utilizada
- La velocidad (medida en mm/hora) a la cual se depositan los eritrocitos cuando se introduce una muestra de sangre en un tubo vertical.
- Método de Westergren.
- Marcador más efectivo como reactante de fase aguda después de las primeras 24 h.
- Aumentada: polimialgia reumática, AR, vasculitis...
- La **VSG normal no** excluye la inflamación.
- **>100 mmHg** descartar infección, amiloidosis, neoplasia.



PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) 1 mg/dl o 10 mg/L

- Pentraxinas.
- Producida en los hepatocitos (IL6).
- Inmunonefelometría.
- La elevación se inicia a las pocas horas del estímulo, alcanzando su pico a las 48 h.
- Elevada en AR, FR, vasculitis, EsP.
- Otros procesos no reumáticos: infecciones o neoplasias.

Pérez Gómez A. Reactantes de fase aguda. En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 238-242.



- Son características de algunas enfermedades reumáticas
- Casi ninguna es específica

FACTOR
REUMATOIDE

Anti-CCP

ANA

ANCA

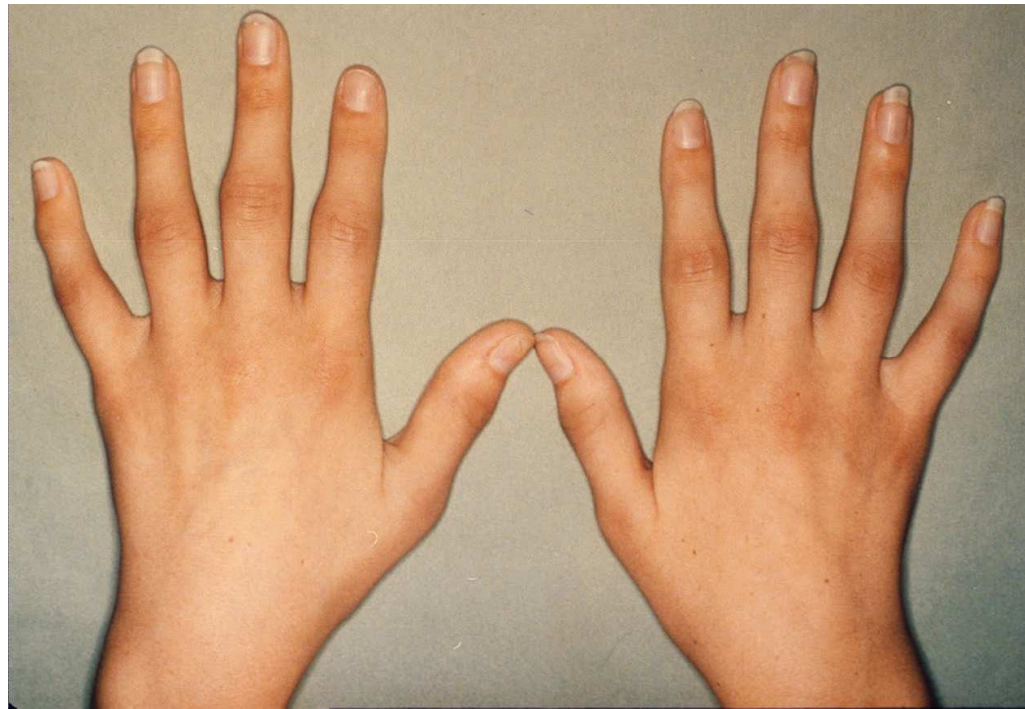
Ac
antifosfolípidos

HLA

Artritis Reumatoide



RAP
2018





- Es un Ac que se une a determinantes Ag situados en la región Fc de la Ig G.
- Su **POSITIVIDAD** es uno de los criterios de clasificación de la AR
 - pero no es específico de esta enfermedad
 - su **negatividad no** excluye el diagnóstico (AR FR neg)
 - puede aparecer meses o años antes o después de los síntomas.

•En la AR:

- Los niveles pueden variar a lo largo de la evolución de la enfermedad e incluso hacerse negativos
- FR+** se ha relacionado con **peor pronóstico** (niveles altos)
- No** sirve para seguimiento (no debe USARSE para valorar actividad)



Puede ser **POSITIVO**:

- **Individuos sanos** : 5-10%.
- **En otras patologías reumáticas**: LES, Esclerosis sistémica cutánea, PM-DM, EMTC, Síndrome de Sjögren primario, Sarcoidosis, Crioglobulinemia mixta esencial.
- **Patologías no reumatológicas**:
 - * Infecciones:
 - + Bacterianas: Endocarditis bacteriana subaguda, Lepra, TBC, Sífilis, Enf. de Lyme.
 - + Virales: Rubéola, CMV, VEB, influenza, VHB y C.
 - + Parasitosis.
 - * Miscelánea: Enf. periodontal, Enf. Intersticial pulmonar, hepatopatías crónicas, Enf. de Waldeström, púrpura hiperglobulinémica .

- Ac contra las proteínas citrulinadas (vimentina, colágeno tipo II, fibrina, fibrinógeno, proteína básica de la mielina, α -enolasa, proteína VEB, péptido citrulinado cíclico).
- Característicos de la AR (60-80%) y muy específicos (94-99%).
- Pueden ser positivos en otras enfermedades reumáticas y en personas sanas (1-3%).



López Longo FJ. Factor reumatoide y anticuerpos contra péptidos citrulinados. En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 251-256.



EN LA AR:

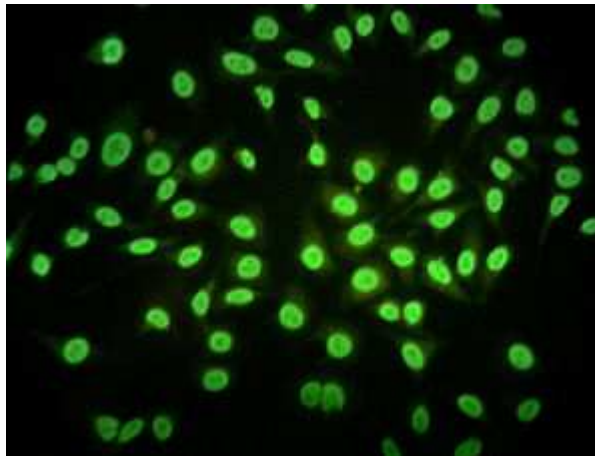
- Característicos (60-80%) y muy **específicos** (94-99%)
- Su presencia y título se relaciona con enf. articular grave, progresión radiológica y manif. extraarticulares
- Pueden preceder a la aparición de la enfermedad en > 10á (sobre todo en los 2 años antes de iniciarse los síntomas)
- Útiles en AR FR neg (sero -): **+ 1/3** de los casos



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

- Su presencia indica la existencia de una reacción inmunológica pero no una enfermedad, no son útiles en pacientes sin síntomas ni signos específicos.



Valor Méndez L. Anticuerpos antinucleares. Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos. Anticuerpos antifosfolípidos. En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 257-262.

- Son Ig dirigidas frente a Ag autólogos intracelulares (la mayoría localizados en el núcleo, tb hay en el citoplasma)
- Suelen detectarse por técnicas de **IFI** (inmunofluorescencia indirecta) ALTA SENSIBILIDAD y de ELISA (ensayo inmunoenzimático)
- El título de Ac se expresa como una proporción (1/80, 1/160, ..., 1/1280...)
- En circulación pueden estar presentes 3 tipos de ANA:

ANA naturales: - en individuos sanos a títulos bajos (niños y ancianos, etnia)

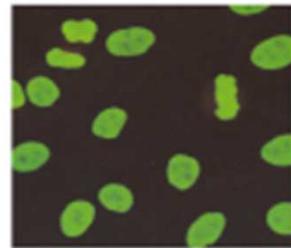
ANA infecciosos: - se producen como resultado de procesos infecciosos
- no se asocian a manif clínicas de AI
- los títulos disminuyen cuando se resuelve el proceso infeccioso

ANA autoinmunes: - reflejan la pérdida de la tolerancia inmunológica
- origen es multifactorial
- se asocian a manif clínicas de AI
- los títulos fluctúan a lo largo del curso de la enfermedad

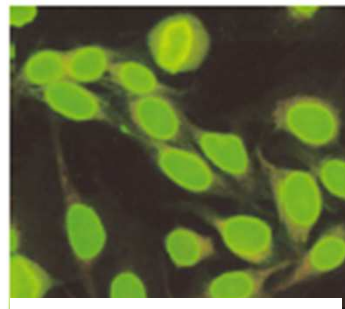
Anticuerpos antinucleares (ANA)

RAP
2018

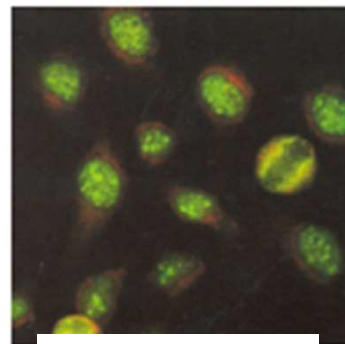
- Se localizan diversos **patrones nucleares** (homogéneo, periférico, nucleolar, granular o moteado y mixto) y citoplásmicos (citoplásmico, mitocondrial)
- >90% de los ANA se presentan combinados con al menos 2 patrones diferentes
- Los patrones son poco útiles para el diagnóstico
- Específico es el patrón centrómero “en cielo estrellado” para la ES limitada



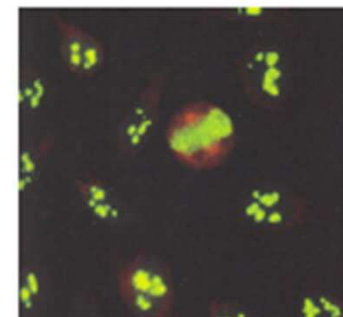
HOMOGÉNEO



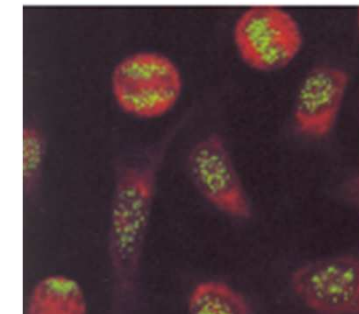
PERIFÉRICO



MOTEADO



NUCLEOLAR



CENTROMÉRICO

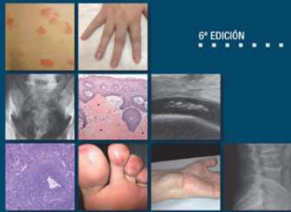
Las principales enfermedades que cursan con ANA+ son:

- LES
- Lupus inducido por fármacos
- EMTC
- Esclerosis sistémica
- Polimiositis
- S. Sjögren
- AR
- AIJ
- Otras patologías AI

- Patologías hepáticas
- Patologías inflamatorias
- Infecciones
- Neoplasias
- Otras enfermedades

Las indicaciones para el estudio de ANA son:

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA
Manual SER
de enfermedades reumáticas



Sociedad Española de Reumatología

6ª EDICIÓN

ABSOLUTAS (Síntomas generalmente relacionados)

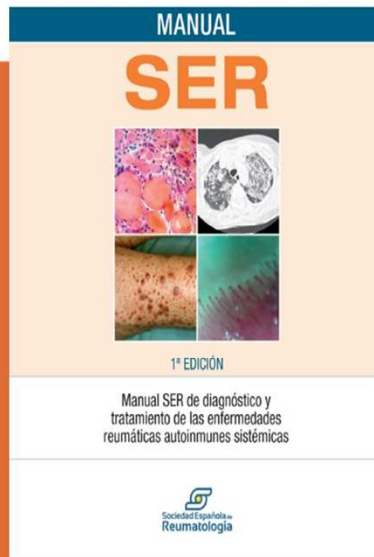
- Síntomas que sugieren LES, ES, EMTC, PM, SS, AR
 - AIJ
 - Hepatopatías AI
 - Eritema malar en mariposa, lupus discoide, LE cutáneo subagudo, fotosensibilidad
 - Pápulas de Gottron, heliotropo, xeroftalmia o nódulos reumatóides



Las indicaciones para el estudio de ANA son:



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA



RELATIVAS (Síntomas que pueden estar relacionados)

- Oligoartritis o poliartrosis no erosiva, úlceras orales, lesiones eritemopapulosas inespecíficas, vasculitis, serositis, proteinuria, alteraciones del sedimento, IR, manif del SNC y periférico, a. hemolítica, leucopenia, trombopenia, trombosis
- Telangiectasias, calcinosis, lesiones isquémicas en dedos
- Artralgias, debilidad muscular, mialgias, aumento de enz musculares
- Linfadenomegalia, xerostomía, RM, poliartalgias inflamatorias

EN EL LES:

- La presencia de ANA es el test más representativo y su negatividad prácticamente descarta su diagnóstico
- **Deben solicitarse en todo paciente que se sospeche un LES**
- Se usan para el diagnóstico pero a veces tb en el seguimiento
- Son útiles para establecer asociaciones con diferentes manif. clínicas
- El patrón **homogéneo es el más específico** y el **moteado el más frecuente**

Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

RAP
2018



Rx Pulmonar en Vasculitis ANCA +

Granulomatosis Wegener

Poliangeitis Microscópica
Sind Good Pasture

Sind de Churg Strauss



Nódulos múltiples



Consolidaciones difusas
Hemorragia alveolar



Opacidades
Parenquimatosas



© 1997, Dermatology, University of Iowa



- Se determinan por **IFI**
- Reaccionan con Ag localizados en los granulomas citoplasmáticos de los neutrófilos y los monocitos humanos
- Sobre los neutrófilos humanos fijados con etanol o acetona se diferencian:

Patrón citoplasmático (C-ANCA)

Perinuclear (P-ANCA)

Mixtos o atípicos (A-ANCA)

- Mediante ELISA se puede identificar (especificidad Ag) Ac:
AC anti-PR3 (antiproteinasa 3)
Anti-MPO (antimieloperoxidasa)

80-90% de los sueros C-ANCA reconoce la enzima PR3 (proteínasa 3)
40-70% de los sueros P-ANCA contiene anti-MPO (mieloperoxidasa)



APARECEN EN:

- Vasculitis de vasos pequeños

Vasculitis asociada a ANCA:

Granulomatosis con poliangeítis (Wegener) 90% PR3 (S 28-90%, E 80-100%)

Poliangeitis microscópica (PAM) 80-70% MPO

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss) 70-85% MPO

- Glomerulonefritis necrosantes
- Otras enfermedades (inflamatorias, AI)

Son útiles para el diagnóstico y para evaluar el pronóstico

NO son diagnóstico en ausencia de clínica y de lesiones histopatológicas compatibles

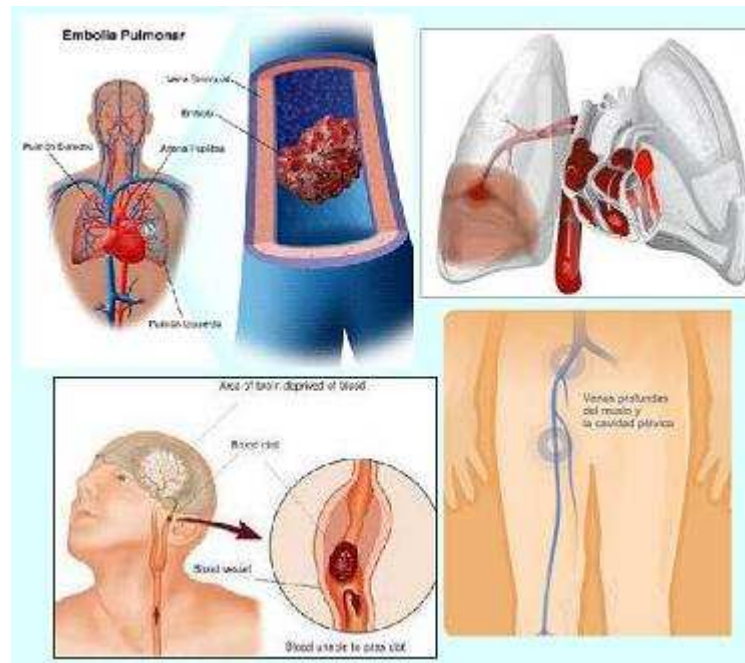
C-ANCA/anti-PR3 y P-ANCA/anti-MPO tienen una sensibilidad del 72% y una especificidad del 98% en el diagnóstico de vasculitis sistémica

Valor Méndez L. Anticuerpos antinucleares. Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos. Anticuerpos antifosfolípidos. En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 257-262.

Anticuerpos antifosfolípidos (AAF)



RAP
2018





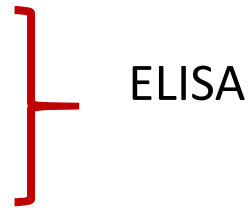
- Dirigidos contra fosfolípidos aniónicos de la membrana celular.

- Los principales son:

+ Anticuerpos anticardiolipina.

+ Anti β 2 glucoproteína I.

+ Anticoagulante lúpico. → Ensayos de coagulación



•Es importante su persistencia (se deben repetir a las 12 semanas)

•Solicitar en pacientes con eventos trombóticos sin causa aparente, pérdidas fetales recurrentes, trombopenia o prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)

Valor Méndez L. Anticuerpos antinucleares. Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos. Anticuerpos antifosfolípidos. En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 257-262.



✓ Pueden ser POSITIVOS:

- Infecciones bacterianas (leptospirosis, sífilis, enf de Lyme, TBC)
- Víricas (VHA, B y C, VIH, CMV, VEB).
- Neoplasias (tumores sólidos de pulmón, colon, cuello uterino, próstata, ovario o mama o linfomas de Hodgkin y no Hodgkin , leucemia mieloide y linfoide).
- Ciertos fármacos (clorpromazina, fenitoína, propanolol).
- Sanos (10%)

Valor Méndez L. Anticuerpos antinucleares. Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos. Anticuerpos antifosfolípidos. En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 257-262.

Anticuerpos antiestreptolisina (ASLO)

RAP
2018

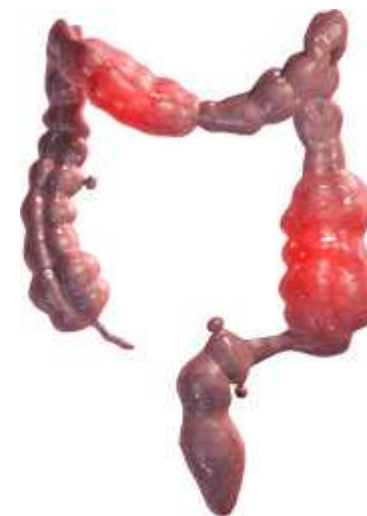


- Se produce en el curso de una infección por estreptococo
- SÓLO debe solicitarse si se sospecha una fiebre reumática o una artritis reactiva post-estreptocócica
- El 30% de la población seleccionada al azar puede tener ASLO+
- Si la positividad persiste no significa cronicidad y sus títulos no se asocian a ella
- Solicitar ASLO sin sospechar una Fiebre Reumática lleva a consultas inútiles y tratamientos prolongados e innecesarios con antibióticos

Espondiloartritis



RAP
2018



Antígeno de Histocompatibilidad (HLA)

RAP
2018



- Se ha asociado con una gran variedad de enfermedades
- Su valor para el diagnóstico de enfermedades reumáticas se limita al HLA B27 en espondiloartritis (criterios ASAS)



ASOCIACIÓN DE HLA CON ALGUNAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

HLA B27	Espondiloartritis
HLA DR4 DRB1*04 y 01	AR
HLA B51	E. Behçet

Cáliz Cáliz R. Genética en reumatología. Sistema HLA. En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 45-50.



Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Axial (EsP)



En pacientes con dolor lumbar ≥ 3 meses y edad de inicio < 45 años

Sacroilitis en imagen*

y

≥ 1 característica de EsP#

O

HLA-B27

y

≥ 2 otras características de EsP#

#Características de EsP

- dolor lumbar inflamatorio
- artritis
- entesitis (talón)
- uveítis
- dactilitis
- psoriasis
- enf. Crohn/colitis ulcerosa
- buena respuesta a AINEs
- historia familiar para SpA
- HLA-B27
- PCR elevada

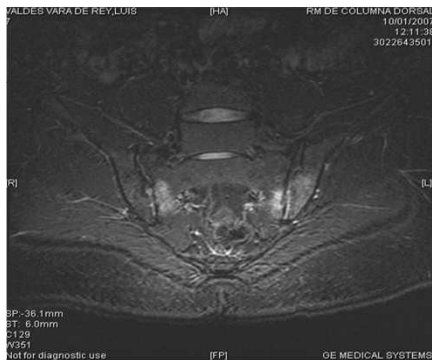
*Sacroilitis en imagen

- inflamación activa (aguda) en RM altamente sugestiva de sacroilitis asociada a EsP.
- sacroilitis radiográfica definida según criterios de NY modificados

n=649 pacientes con dolor lumbar;

Sensibilidad: 82.9%, Especificidad: 84.4%

Sólo imagen: Sensibilidad: 66.2%, Especificidad: 97.3%



Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-783 (con autorización)





Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Periférica (EsP)

Artritis o entesitis o dactilitis

y

≥ 1 característica de EsP

- uveítis
- psoriasis
- enf. Crohn/colitis
- infección previa
- HLA-B27
- sacroilitis en imagen

O

≥ 2 otras características de EsP

- artritis
- entesitis
- dactilitis
- dolor lumbar inflamatorio (alguna vez)
- historia familiar para EsP

Sensibilidad: 77.8%, Especificidad: 82.2%; n=266

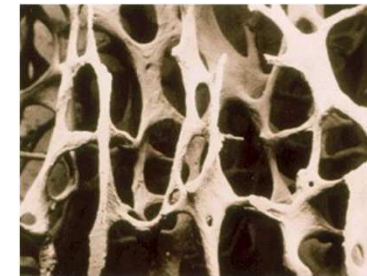


- En la osteoporosis primaria las determinaciones habituales de laboratorio deben estar **dentro de la normalidad**

- **No** sirven para su **diagnóstico**

- Son útiles para descartar **procesos asociados**

(que producen OP secundaria u otras patologías que presentan fragilidad ósea)



García Vadillo J. Osteoporosis. En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 629-634.



Ante sospecha o seguimiento de OP se debe realizar:

- Hemograma con VSG
- Bioquímica: fosfatasa alcalina, creatinina calcio, fósforo
- Calciuria en orina de 24 horas

Además es recomendable (al menos la 1ª vez):

- 25-OH-vitamina D
- PTH
- TSH



Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org

Original

Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis



Cuando hay fractura vertebral:

- Para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías capaces de producir fracturas (neoplasias óseas primarias, metástasis, procesos infecciosos, mieloma...)

Sospecha de patología específica:

- Cortisol libre en orina 24h, acl de creatinina, transglutaminasa tisular, proteinograma, proteinuria (Bence-Jones)

Enfermedad Renal

- Aclaramiento de creatinina

Mieloma Múltiple

- Proteinograma
- Proteinuria de Bence-Jones

Síndrome de Cushing

- Cortisol libre en orina de 24 horas

Enfermedad Celiaca

- Transglutaminasa tisular



MARCADORES DE FORMACIÓN O DE RESORCIÓN

➤ No son útiles para el diagnóstico de la osteoporosis (reflejan actividad funcional)



➤ No existe un marcador ideal (P1NP, CTX séricos), no hay consenso en su utilidad ni en cuando se considera significativo una variación del mismo en la práctica clínica habitual

➤ Los marcadores pueden ayudar para el seguimiento del tratamiento instaurado (cumplimiento) y en la monitorización de las “vacaciones terapéuticas”.



✓ Las pruebas de laboratorio deben solicitarse de acuerdo al criterio clínico y a la sospecha diagnóstica (anamnesis y exploración física) .



¡Muchas Gracias!