

LABORATORIO

EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Javier Molina L.

Ana María Bedoya L.

Javier Márquez H.

LOS resultados de algunos exámenes utilizados en el estudio de las enfermedades reumáticas pueden confirmar o negar la impresión diagnóstica; también suelen ser de utilidad en el seguimiento de los pacientes y para determinar el pronóstico de la enfermedad.

En este capítulo, nos referiremos a los reactantes de fase aguda y a los principales autoanticuerpos, puesto que el complemento y el líquido sinovial se estudian en los capítulos 5 y 20, respectivamente.

REACTANTES DE FASE AGUDA

En 1941 se introdujeron los términos de fase aguda para describir el suero de pacientes con infecciones graves; años más tarde, otros investigadores demostraron que estos sueros contenían proteína C reactiva (PCR).¹ Posteriormente, se encontró que la elevación de las concentraciones de esta proteína se asociaba, además, con procesos traumáticos, malignidad y reacciones de hipersensibilidad.

Las proteínas de fase aguda son aquellas cuya concentración plasmática cambia, al menos 25%, durante la inflamación y, no obstante su nombre, también se asocian con procesos inflamatorios crónicos. Las que se incrementan se conocen con el nombre de “reactantes positivos”; las principales son la PCR, algunos componentes del complemento, la ferritina, el fibrinógeno, el amiloide sérico A, la alfa 1 antitripsina, la ceruloplasmina y la haptoglobina. La PCR y el amiloide sérico A se aumentan hasta mil veces, principalmente en procesos inflamatorios e infecciosos.² Los reactantes negativos -la albúmina y la transferrina- disminuyen con la inflamación.

Estas proteínas se clasifican en tres grupos funcionales: las que participan en las defensas del huésped, las inhibidoras de proteinasas de serina y las transportadoras

con actividad antioxidante. Tienen las siguientes funciones: participan en el reconocimiento y en la eliminación de patógenos, limitan el daño de los tejidos del huésped por enzimas proteolíticas y metabolitos de oxígeno producidos durante los procesos inflamatorios agudos, y reducen la reacción inflamatoria.³

En los hepatocitos, el incremento en la síntesis de las proteínas de fase aguda^{4,5} se produce por cambios en la expresión genética de los mismos, mediados por acción de la IL-6 en sinergia con la IL-1, el TNF- α , el IFN γ y la IL-8.⁶

Si bien los reactantes de fase aguda reflejan la presencia y el grado de inflamación, a veces hay discrepancia entre la intensidad y la magnitud de la respuesta, por diferencias en la producción de citocinas específicas o sus moduladores, en las diferentes entidades.

Las pruebas más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica son la velocidad de sedimentación globular y la PCR.

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Se define como la velocidad, expresada en milímetros, con la que los eritrocitos se precipitan en una hora en una muestra de sangre no coagulada. Por años se ha utilizado como el método que refleja la respuesta de fase aguda; se utilizó por primera vez en 1924 en el estudio del reumatismo agudo y crónico⁷ y, actualmente por su bajo costo y fácil determinación, es la prueba más solicitada.

La VSG es una medida indirecta de la concentración de las proteínas de la fase aguda; se modifica por variables como la viscosidad plasmática, el tamaño, la forma y el número de eritrocitos y las fuerzas de repulsión entre ellos, determinada por el ácido siálico en su superficie, cuya carga negativa actúa repeliendo las otras células rojas.⁸ El

incremento de las moléculas asimétricas, como el fibrinógeno y las globulinas alfa 2 y gamma, también la elevan porque aumentan la repulsión entre los eritrocitos y, por lo tanto, favorecen la formación de “pilas de monedas”.

La determinación de la VSG se realiza por el método de Westergren⁹, que es el más sensible para detectar elevaciones mayores; ha sido adoptado, hasta la fecha, como el estandarizado; los valores normales son de 0 a 15 mm en una hora en los hombres y de 0 a 20 mm, en las mujeres. Recientemente, se ha implementado un método rápido automatizado que determina la longitud del sedimento eritrocitario por la técnica de fotometría cinética capilar, con medición de rayo láser.¹⁰

La VSG se eleva 48 horas después de iniciarse el proceso inflamatorio y se normaliza 10 días después de haberse terminado. También aumenta con la edad; en individuos mayores de 50 años, el valor normal se obtiene dividiendo la edad en años por dos.¹¹

Se considera como la prueba tamiz en diferentes entidades inflamatorias; es útil para diferenciar los procesos inflamatorios de los no inflamatorios y, en unión de la PCR, para evaluar la extensión y la gravedad de la inflamación, hacer el seguimiento de la enfermedad y determinar el pronóstico en pacientes con artritis reumatoide.

La disminución de la VSG se debe a cambios morfológicos de los glóbulos rojos, como ocurre en la anemia de células falciformes, la esferocitosis hereditaria y las hemoglobinopatías; también se presenta por alteración en las proteínas plasmáticas, como en la hipofibrinogenemia o en las enfermedades que cursan con incremento de la viscosidad plasmática. Se encuentra elevada en muchos procesos reumáticos, casi siempre en relación con la actividad de la enfermedad; esto ocurre en la polimialgia reumática, la espondilitis anquilosante, las artritis reactivas y otras enfermedades del tejido conectivo.

También, al igual que la PCR, la VSG puede estar elevada en la obesidad por secreción de la IL-6 por los adipocitos.¹² Los valores extremadamente altos se relacionan con infección, neoplasia, vasculitis o enfermedad renal.¹³ Suele ser normal en los procesos degenerativos, la osteoartritis, el reumatismo no articular, la fibromialgia, etc.

Ocasionalmente, se encuentran valores normales en individuos con enfermedades reumáticas de tipo inflamatorio; el 5% de los pacientes con artritis reumatoide activa tiene VSG normal. Las cifras persistentemente elevadas, en sujetos normales, ameritan una investigación cuidadosa.

Las determinaciones seriadas de la VSG son de utilidad en el seguimiento de la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática; sin embargo, en el diagnóstico de esta entidad puede ser más útil la PCR por lo incierto de la VSG en personas de edad; incluso, se han encontrado cifras normales en 20% de los

pacientes.¹⁴ La VSG no es tan importante en el diagnóstico y el seguimiento del lupus eritematoso sistémico y las miopatías inflamatorias.

Proteína C reactiva

Es el prototipo de las proteínas de fase aguda; se descubrió en 1930 y se le dio el nombre por su capacidad de precipitar el polisacárido C del neumococo en presencia de calcio.¹⁵ Al parecer, su función fisiológica reside en la modulación de la respuesta inflamatoria; experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la función de esta proteína se relaciona con la habilidad de unir patógenos microbianos y células apoptóticas del huésped, e iniciar su eliminación por reclutamiento del sistema del complemento y de las células fagocíticas. La PCR también juega un papel en la regulación de la intensidad y la extensión de la reacción inflamatoria aguda.^{16,17} Su discutible actividad proaterogénica se debe a la activación de las células endoteliales que expresan moléculas de adherencia e inducen secreción de IL-6, endotelina 1 y, también, disminución de la disponibilidad de óxido nítrico. Igualmente, se ha demostrado la unión de la PCR al LDL oxidado y a otras sustancias catiónicas.¹⁸

La PCR se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma sanguíneo, pero se incrementa en los procesos infecciosos, inflamatorios, traumáticos o neoplásicos. Se puede medir cuatro horas después de la lesión tisular; su concentración aumenta 24 a 72 horas después del estímulo inflamatorio y sus niveles disminuyen rápidamente, a su estado basal, una vez que el estímulo desaparece; sin embargo, permanece elevada en procesos crónicos como la artritis reumatoide. Por lo general, es más sensible que la VSG y, a diferencia de ésta, no varía con la edad, la morfología de los eritrocitos ni las variaciones de las otras proteínas (tabla 19.1).

Por el método de turbidimetría, se consideran normales los valores menores de 0,6 mg/dl; en ocasiones, sube a 1 mg/dl, posiblemente en relación con pequeños traumas cotidianos, pero también por obesidad, tabaquismo y diabetes^{19,20}; las cifras de 1 a 10 mg/dl se consideran moderadamente elevadas y, como muy altas, las que están por encima de 10 mg/dl. A veces se informa en mg/L y esto hay que tenerlo en cuenta para evitar errores de interpretación.

Los métodos nefelométricos son más costosos y parecen ser más sensibles. La mayoría de los pacientes (80% a 95%) con niveles altos, mayores de 15 a 20 mg/dl (150 a 200 mg/L), tienen infección bacteriana. En los procesos inflamatorios crónicos, como artritis reumatoide activa, tuberculosis pulmonar, neoplasias extensas y otras entidades, se encuentran niveles persistentemente elevados (tabla 19.2).

Si bien la PCR ultrasensible es diez veces más sensible que la prueba convencional y se utiliza como determinan-

TABLA 19.1. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA VSG Y LA PCR

VSG		PCR	
VENTAJAS	DESVENTAJAS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> • Bajo costo • Mucha información clínica 	<ul style="list-style-type: none"> • Sólo medida indirecta de proteínas fase aguda • Modificada por edad y sexo • Modificada por anemia, morfología y tamaño de glóbulos rojos • Respuesta lenta al estímulo inflamatorio • Requiere muestra fresca • Se puede modificar por medicamentos • Nivel mayor en mujeres. 	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta rápida al estímulo • No se modifica por edad ni morfología glóbulos rojos • Refleja una sola proteína de fase aguda • Se puede medir en suero coleccionado 	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Menor información clínica? • Relativamente mayor costo.

TABLA 19.2. ENTIDADES ASOCIADAS CON ELEVACIÓN DE LA PCR

NORMAL O LIGERAMENTE AUMENTADA < 1MG/DL	ELEVACIÓN MODERADA 1-10 MG/DL	ELEVACIÓN MARCADA >10MG/DL
Ejercicio fuerte	Infarto del miocardio	Infección bacteriana
Embarazo	Infección de mucosas	Tuberculosis pulmonar
Angina	Neoplasias	Vasculitis sistémicas
Resfriado común	Mayoría de enfermedades del tejido conectivo	Trauma mayor
Convulsiones		Artritis reumatoide activa

te del factor de riesgo cardiovascular, no existe evidencia total de que sea un marcador específico de bajo grado de inflamación o que participe en la patogénesis de las lesiones ateroscleróticas.^{21,22} Tampoco hay estudios concluyentes sobre su utilidad en el diagnóstico o el seguimiento de los pacientes con enfermedades reumatológicas.²³

En varias enfermedades reumáticas existe una buena correlación entre la actividad clínica y la concentración plasmática de la PCR (tabla 19.3). En la artritis reumatoide, los valores superiores a 5 mg/dl son factor de predicción de erosiones articulares.²⁴

También existe otro grupo de enfermedades que, no obstante su actividad y gravedad, se asocian con una baja respuesta; las más comunes son el lupus eritematoso sistémico, la polidermatomiositis, la escleroderma, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la colitis ulcerativa y, posiblemente, la hepatitis autoinmune y la cirrosis biliar primaria.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico y fiebre, la determinación de la PCR puede ser de utilidad para diferenciar actividad e infección, pues los valores muy elevados (mayores de 8 mg/dl) sugieren un proceso infeccioso²⁵; en estos pacientes también puede estar aumentada, cuando presentan serositis activa o sinovitis crónica.

Aunque, por lo general, el incremento de los niveles de los reactantes de fase aguda ocurre al mismo tiempo, puede haber discrepancia en la concentración de proteínas, debido a diferente producción de citocinas específicas o

TABLA 19.3. ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y PCR ELEVADA

<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre reumática • Artritis reumatoide • Artritis reumatoide juvenil • Artritis psoriásica • Espondilitis anquilosante • Artritis reactiva • Lupus eritematoso sistémico (infección, serositis, sinovitis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gota • Polimialgia reumática-arteritis de células gigantes • Vasculitis sistémica • Granulomatosis de Wegener • Síndrome de Behçet
--	--

sus moduladores. Por tanto, si bien puede haber discrepancias entre la PCR y la VSG, su significado clínico es desconocido y se cree que, en la artritis reumatoide, la VSG refleja mejor la severidad de la inflamación y que la PCR es mejor prueba de inflamación.²⁶

AUTOANTICUERPOS

Las enfermedades reumáticas autoinmunes se caracterizan por una abundante producción de anticuerpos. Los principales son el factor reumatoide, el antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y los anticuerpos antinucleares (AAN); los anticuerpos antifosfolípidos y los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) se tratan en los capítulos 85 y 91.

Factor reumatoide

El factor reumatoide clásico es un autoanticuerpo IgM dirigido contra la fracción terminal de la región constante

de la cadena pesada de la IgG. Los factores reumatoides asociados con la artritis reumatoide, por lo general, son específicos para la IgG humana, de alta afinidad y pertenecen a todas las inmunoglobulinas IgM, IgG, IgA e IgE; los más comunes son los isotipos IgM, IgG e IgA. Waaler descubrió el factor reumatoide en 1937 y sus estudios fueron reproducidos por Rose, en 1948.²⁷ La técnica Waaler-Rose determina el factor reumatoide tipo IgM por la aglutinación de eritrocitos de carnero sensibilizados con IgG de conejo.²⁸

El factor reumatoide clásico es una IgM de peso molecular de 900.000 kd, multivalente, lo que explica su capacidad de aglutinarse eficientemente con partículas antigénicas. En la prueba de látex, los hematíes de carnero se reemplazan por partículas de látex recubiertas con IgG humana purificada.²⁹ Por su baja especificidad, es limitada la utilidad clínica de las pruebas de aglutinación. Actualmente, se prefieren técnicas como las de turbidimetría, la nefelometría y la ELISA^{30,31}, esta última determina los diferentes isotipos.

El factor reumatoide del isotipo IgM es positivo en 70% a 80% de los casos con artritis reumatoide (20% en los de artritis juvenil, principalmente en la forma poliarticular), pero su positividad, aun en pacientes con síntomas articulares, no siempre significa artritis reumatoide. Otras entidades cursan con factor reumatoide positivo (tabla 19.4); por lo general, son de baja afinidad, poliespecíficos y se encuentran en título bajo. Aunque en títulos altos, usualmente está presente en formas graves de artritis reumatoide, con manifestaciones sistémicas, erosiones articulares y nódulos subcutáneos, en el síndrome de Sjögren y en la crioglobulinemia mixta^{32,33}, su papel en la patogenia de la enfermedad es desconocido. Probablemente, el factor reumatoide de isotipo IgG o IgA se asocia con manifestaciones sistémicas y peor pronóstico.³⁴

Antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP)

Hace algunos años se descubrieron otros autoanticuerpos que, si bien pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la artritis reumatoide, por razones técnicas no se usaron en la práctica clínica. Los más importantes son los anticuerpos antifilagrina (anqueratina y antiperinuclear), los anticuerpos anti-Sa y los anticuerpos anti-RA33.

Schellekem, en 1998³⁵, descubrió que estos autoanticuerpos están dirigidos contra una proteína que contiene citrulina, un aminoácido formado por la deiminación de residuos de arginina por la acción de la enzima peptidil arginina deaminasa.³⁶ Un poco más tarde, se desarrollaron técnicas de ELISA para determinar este anticuerpo³⁷, que es tan sensible como el factor reumatoide IgM (70% a 80%), y tiene una especificidad de 96%; cuando se combinan los dos, la sensibilidad aumenta a 99,5%.³⁸

TABLA 19.4. ENTIDADES CON FACTOR REUMATOIDE POSITIVO

ENFERMEDADES REUMÁTICAS	%
Artritis reumatoide	70 a 80
Síndrome de Sjögren	70 a 90
Lupus eritematoso sistémico	15 a 30
Esclerosis sistémica	20 a 30
Polimiositis/dermatomiositis	5 a 10
Enfermedad mixta del tejido conectivo	40 a 60
ENFERMEDADES NO REUMÁTICAS	%
Endocarditis bacteriana	25 a 50
Enfermedades hepáticas crónicas	15 a 40
Infecciones virales	15 a 60
Sarcoidosis	5 a 30
Enfermedades neoplásicas	5 a 25
Enfermedad pulmonar intersticial	10 a 50
Mayores de 70 años	10 a 25

También se encuentra en 50% a 70% de los casos en la fase inicial de la artritis reumatoide, cuando es importante diferenciar entre esta entidad y otras poliartitis inflamatorias.³⁹ Por tanto, el anti-CCP es un marcador específico de la artritis reumatoide; además, permite hacer el diagnóstico temprano y predecir erosiones articulares.⁴⁰

Anticuerpos antinucleares

En 1948, Hargraves, Richmon y Morton describieron las células LE en la médula ósea de pacientes con lupus eritematoso sistémico.⁴¹ Este hallazgo, de ayuda valiosa en el diagnóstico de la entidad, sirvió de estímulo en la investigación de los autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos nucleares y citoplasmáticos, que se encuentran no sólo en pacientes con lupus, sino también en varias enfermedades autoinmunes y en otras entidades de índole no inmunológico.⁴²⁻⁴⁴

Con frecuencia, son marcadores específicos de diferentes entidades y, a veces, están directamente involucrados en la patogenia de las enfermedades. Por carencia de sensibilidad, especificidad y valor predictivo, y por las dificultades técnicas, la determinación de las células le fue reemplazado por la de los anticuerpos antinucleares.⁴⁵

Si bien a la familia de los autoanticuerpos se la conoce como la de los anticuerpos antinucleares, se sabe que algunos antígenos localizados por fuera del núcleo también son importantes en la autoinmunidad; realmente son autoanticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares. Por tanto, los anticuerpos antinucleares son autoanticuerpos contra componentes del núcleo celular (ácidos nucleicos y nucleoproteínas).

Para detectarlos se emplean principalmente la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la técnica de ELISA; la primera es la más utilizada por su sensibilidad y simplici-

dad. Por medio de la IFI, se ha empleado gran variedad de sustratos. Inicialmente, se utilizaron tejidos de ratón (riñón, hígado); actualmente, se utilizan las células HEp-2, que son líneas de células epiteliales humanas derivadas de un carcinoma laríngeo. Estas células, por el gran tamaño del núcleo y los nucléolos, permiten identificar un amplio rango de antígenos nucleares y citoplasmáticos.⁴⁶⁻⁴⁸ Más recientemente, con el empleo de células HEp-2000, se puede detectar fácilmente el anti-Ro, además de los otros antígenos clásicos.⁴⁹

Si bien está técnica es la prueba tamiz para identificar los patrones, no determina la especificidad del anticuerpo. Para ello, se recurre a técnicas especiales como inmunodifusión doble, inmunoprecipitación, inmunoblot y, principalmente, ELISA que es la más frecuentemente utilizada.^{48,50}

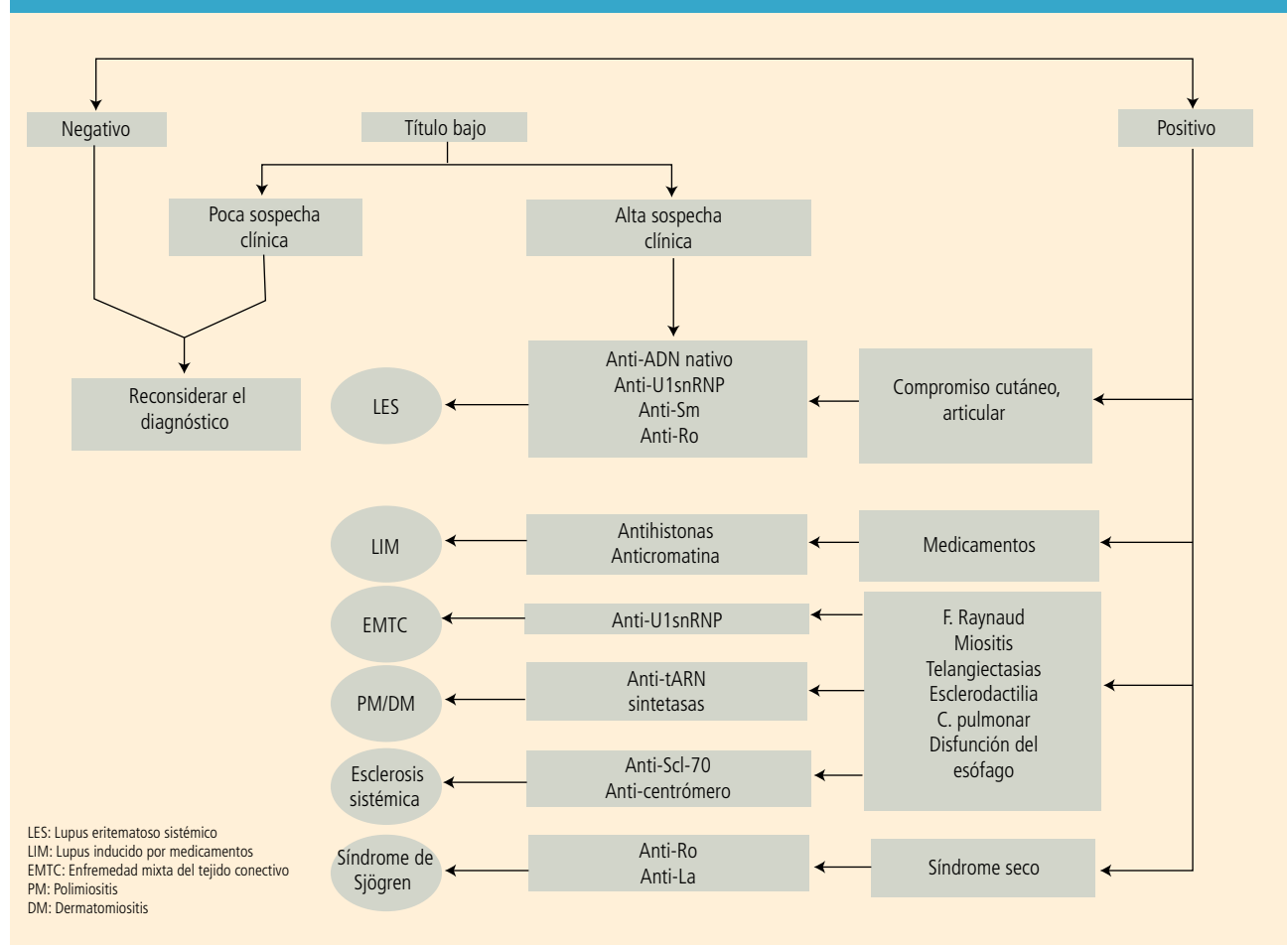
Por IFI, si bien la lectura se inicia con diluciones de 1:40, se requiere un título de 1:160 o más alto para que se considere positiva. Un título mayor de 1:640, asociado con manifestaciones clínicas, sugiere enfermedad autoinmune, principalmente lupus eritematoso sistémico, y por tanto, se debe completar el estudio con la identificación

de los anticuerpos específicos por medio de las técnicas mencionadas. No obstante, su sola presencia no es diagnóstica de enfermedad; significa que existe una respuesta inmunológica que amerita el seguimiento adecuado del paciente. Un título menor de 1:80, con muy pocos o ningún síntoma, es poco sugestivo de una enfermedad autoinmune y el paciente requiere evaluaciones menos frecuentes (figura 19.1).

La determinación de los AAN es muy útil para el diagnóstico y algunos, también, para el seguimiento y el pronóstico de los pacientes con enfermedades autoinmunes. Se encuentran principalmente en el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la enfermedad muscular inflamatoria y el síndrome de Sjögren.⁴⁸ Un paciente con AAN negativos y sospecha clínica de enfermedad autoinmune, requiere la determinación de los autoanticuerpos específicos⁵¹; sin embargo, un resultado de AAN persistentemente negativo es un argumento en contra del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Ante la sospecha de lupus eritematoso sistémico, se requiere la determinación de anti-ADN, anti-Sm, anti-

FIGURA 19.1. ALGORITMO PARA EL USO DE LOS AAN EN LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO



U1 snRNP y anti-Ro. Igualmente, si se piensa en esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo o polimiositis, se deben determinar el anti-topoisomerasa 1, el anti-centrómero, el anti-U1snRNP o el anti-tRNA sintetasa, respectivamente.⁵²

Los AAN también son positivos en el lupus inducido por medicamentos como la hidralazina, la procainamida, la isoniazida y la clorpromazina, y en algunos pacientes con infecciones crónicas, enfermedad hepática crónica, otras enfermedades autoinmunes reumáticas, edad avanzada, etc. (tabla 19.5). Aproximadamente, 3% de los individuos sanos pueden tener AAN positivos con un título de 1:320 y hasta 32%, con un título de 1:40.^{48,53} Usualmente, los anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos se presentan en enfermedades inflamatorias del músculo y en algunas entidades hepáticas.

Tipos de patrones de los anticuerpos antinucleares

Los patrones que se observan a la inmunofluorescencia son la clave de la especificidad del anticuerpo, pero no determinan con certeza su tipo, y su interpretación depende del observador. Los AAN producen una gran variedad de patrones que pueden variar en el mismo individuo; con frecuencia se encuentran patrones mixtos en un paciente dado.

Por inmunofluorescencia indirecta (células HEp-2), se identifican los siguientes patrones:

TABLA 19.5. SENSIBILIDAD DE LOS AAN EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y NO REUMÁTICAS

ENTIDAD	SENSIBILIDAD
ENFERMEDADES REUMÁTICAS	
	%
Lupus eritematoso sistémico	98 a 100
Enfermedad mixta del tejido conectivo	100
Esclerosis sistémica	60 a 90
Síndrome de Sjögren	40 a 70
Artritis reumatoide	50 a 60
Polimiositis	60 a 80
Poliarteritis nodosa	18 a 20
Lupus inducido por medicamentos	100
Lupus discoide	15
ENFERMEDADES NO REUMÁTICAS	
	%
Hepatitis crónica activa	100
Miastenia gravis	50
Macroglobulinemia de Waldrestron	20
Diabetes mellitus	25
Tiroiditis de Hashimoto	46
Enfermedad de Graves	5
Hipertensión pulmonar primaria	40

Patrón homogéneo o difuso. Todo el núcleo se colorea, ocasionalmente, con mayor intensidad en la periferia, y las figuras mitóticas también se colorean. Se debe a an-

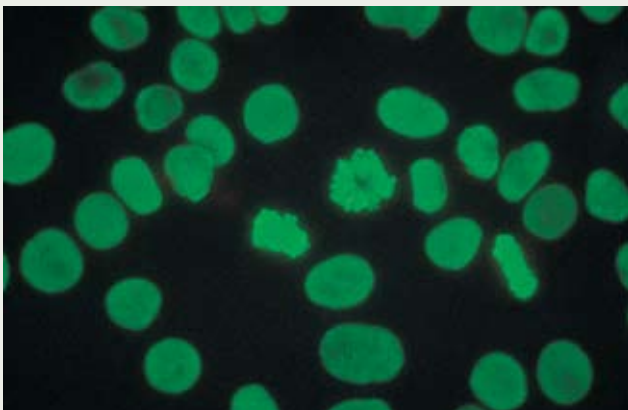


FIGURA 19.2. Patrón homogéneo o difuso; células HEp-2. Nótese también la coloración de las células en mitosis.

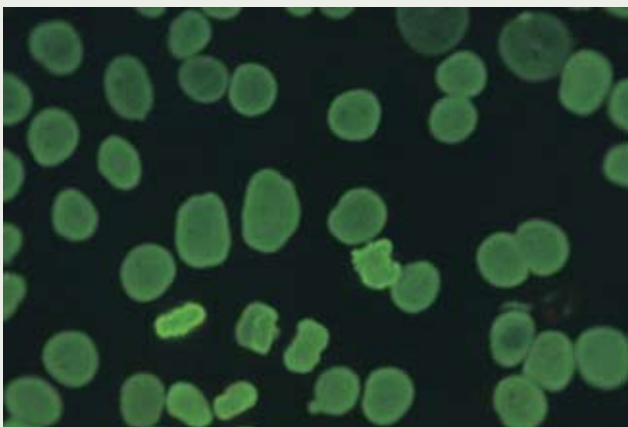


FIGURA 19.3. Patrón periférico o en anillo; células HEp-2. Nótese también la coloración de las células en mitosis.

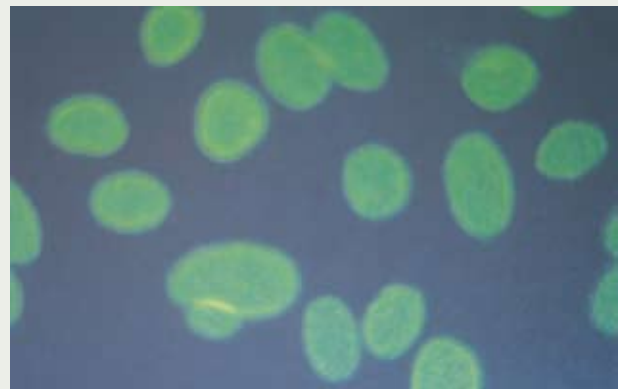


FIGURA 19.4. Patrón laminar; células HEp-2. Nótese la ausencia de coloración de las células en mitosis.



FIGURA 19.5. Patrón moteado; células HEp-2. Nótese la ausencia de coloración de las células en mitosis.

ticuerpos que reaccionan con el complejo ADN-histona (ribonucleoproteína o nucleosoma), ADN de doble cadena y también de cadena sencilla (figura 19.2). Un título alto, mayor de 1:640, es sugestivo de lupus eritematoso sistémico o lupus inducido por medicamentos; en otras entidades se encuentran títulos menores.

Patrón periférico o en anillo. El núcleo se colorea principalmente en la periferia. Se produce por anticuerpos que reaccionan con el ADN nativo o de cadena doble (figura 19.3). En títulos altos, es casi exclusivo de lupus eritematoso sistémico. Infortunadamente, los anticuerpos contra la membrana nuclear producen un patrón similar, no específico de lupus eritematoso sistémico, pero la ausencia de coloración de las figuras mitóticas ayuda a establecer la diferencia (figura 19.4).

Patrón moteado. La coloración del núcleo es reticular o moteada. Es el menos específico de los patrones porque denota la presencia de anticuerpos contra una gran variedad de antígenos nucleares y citoplasmáticos (figura 19.5). Estos anticuerpos reaccionan principalmente con proteínas nucleares no histona (proteínas ácidas); las más frecuentes son Sm, U1 RNP, La (SS-B), Ro (SS-A), Scl 70 y ARN polimerasas II y III. Este patrón se encuentra en el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la esclerosis sistémica, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y, con menor frecuencia, en otras entidades.

Patrón nucleolar. Únicamente se colorean los nucléolos. Posiblemente lo ocasionan anticuerpos que reaccionan con el ARN nucleolar (figura 19.6). En títulos altos es más común en la esclerosis sistémica y, ocasionalmente, en el lupus eritematoso sistémico (<5%).

Patrón centromérico. Se debe a anticuerpos contra los centrómeros. Es similar al patrón moteado, pero con características especiales; los puntos de fluorescencia nuclear son uniformes, más grandes y fáciles de contar, generalmente 40 a 60 por núcleo; las células en mitosis tienen el mismo patrón de fluorescencia en los cromosomas (figura 19.7). Sólo se detecta con sustratos de cultivos celulares (células HEp-2). Este patrón se encuentra principalmente en el síndrome CREST y, con menor frecuencia, en la enfermedad de Raynaud, la escleroderma difusa, la cirrosis biliar primaria, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide.

Patrón citoplasmático. Lo ocasionan los anticuerpos contra componentes del citoplasma (ribosomas, mitocondrias, aminoacil tARN sintetasas y proteínas del citoesqueleto). Se encuentra principalmente en enfermedades inflamatorias del músculo, entidades hepáticas y lupus eritematoso sistémico (anti-P ribosómico) (figura 19.8).

Anticuerpos antinucleares en el lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico es el prototipo de enfermedad autoinmune y, como tal, se caracteriza por la gran

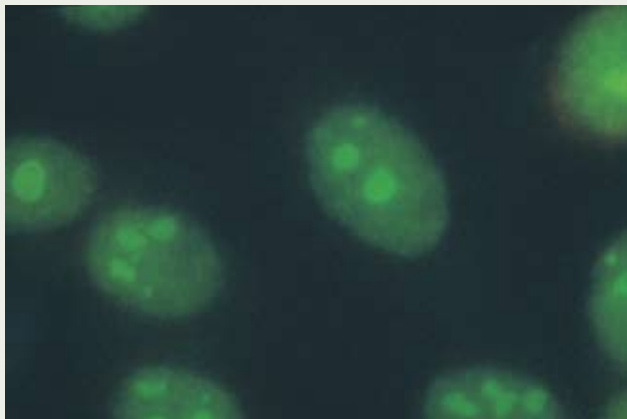


FIGURA 19.6. Patrón nucleolar; células HEp-2.

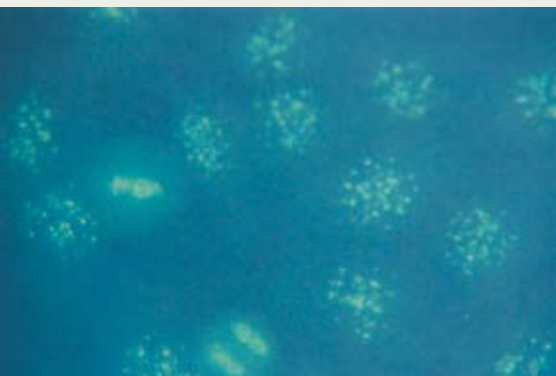


FIGURA 19.7. Patrón anticentrómero; células HEp-2. Nótese también coloración de las células en mitosis.

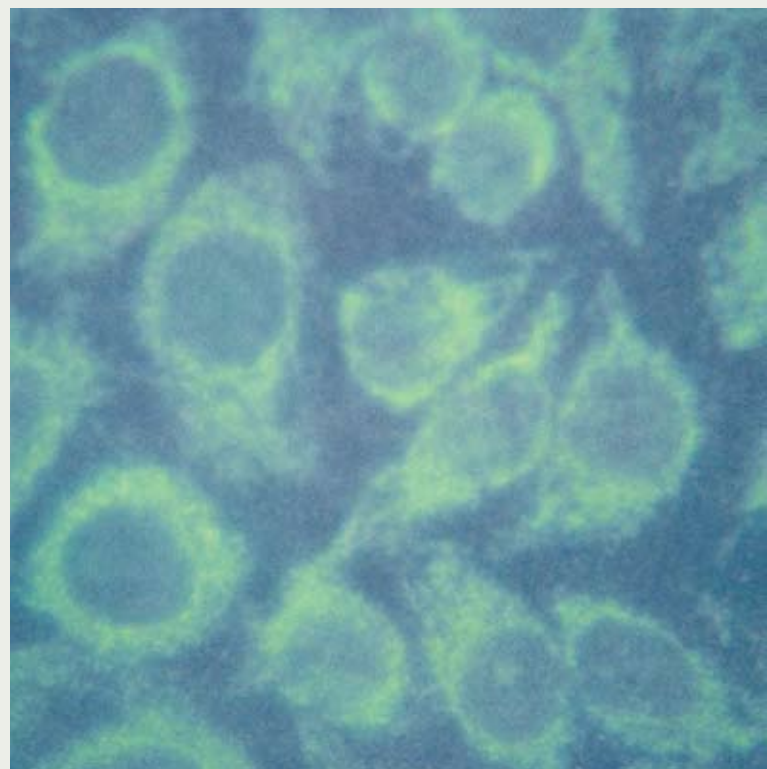


FIGURA 19.8. Patrón citoplasmático; células HEp-2

producción de anticuerpos antinucleares; estos anticuerpos se unen a una amplia variedad de macromoléculas que incluyen ADN, ARN y proteínas y complejos de proteínas y ácidos nucleares; el mecanismo de su producción no es claro, pero se ha sugerido que el nucleosoma juega un papel importante. Su determinación, si bien no específica, es la prueba diagnóstica más sensible; se encuentran en 98% a 100% de los pacientes y, recientemente, se ha demostrado que la presencia de los AAN puede preceder, por años, las manifestaciones clínicas.⁵⁴

Los principales son los siguientes^{42,55} (tabla 19.6):

TABLA 19.6. AUTOANTICUERPOS MARCADORES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO		
AUTOANTICUERPO	PREVALENCIA %	ASOCIACIÓN CLÍNICA
Anti-ADN nativo	40-70	Nefritis, actividad enfermedad
Anti-Sm	10-30	Muy específico
Anti-P ribosomal	10-20	Psicosis lúpica
Anti-PCNA	3-6	Bastante específico

Anti-ADN (anticuerpo contra el ácido desoxirribonucleico). Es un anticuerpo dirigido contra epítopes de la molécula del ADN. Existen dos tipos: el de cadena doble o nativo, muy específico de lupus eritematoso sistémico, ocasionalmente es positivo, en título bajo, en la artritis reumatoide grave y en algunos casos de hepatitis autoinmune; el de cadena sencilla o desnaturalizado, se encuentra en el lupus eritematoso sistémico y en otras entidades, y tiene poca utilidad diagnóstica. Para detectarlos, se necesitan técnicas especiales (*Crithidia luciliae* por IFI, ELISA o radioinmunoanálisis); posiblemente, la primera es la más específica por la carencia de histona y de ADN de cadena sencilla en su estructura.⁵⁶

Se encuentra en 40% a 70% de los pacientes con lupus activo, principalmente cuando existe compromiso renal, usualmente asociado con hipocomplementemia.⁵⁴⁻⁵⁷ Fluctúa con la actividad de la enfermedad y, por lo general, desaparece con la terapia. Los cambios en los títulos de ADN nativo se correlacionan directamente con el riesgo de nefritis e, inversamente, con los niveles de C3. Por tanto, la reducción de los niveles de este autoanticuerpo representa un objetivo terapéutico en la nefritis lúpica.⁵⁸ Ocasionalmente, se encuentra en pacientes en remisión o inactivos.⁵⁹ Si bien se ha involucrado en la patogenia de la enfermedad⁶⁰, son determinantes el isotipo de IgG, la capacidad de fijar complemento, la carga y la afinidad por el ADN nativo.⁵⁸ Este autoanticuerpo se sospecha cuando el patrón de la IFI, con células HEp-2, es homogéneo o periférico, pero se debe confirmar utilizando una de las técnicas especiales.

Anti-Sm y anti-RNP. Constituyen una familia de autoanticuerpos que reaccionan contra diferentes subgrupos de proteínas nucleares no histona. El antígeno Smith (Sm) abarca una serie de proteínas (B/B'D1, D2, D3, E, F y G) que forman complejos con los fragmentos de ARN (U1, U2, U4-6, U5, U7U11 y U12); reciben el nombre de snRNP (*small nuclear ribonucleoproteins*) y son necesarios para la fragmentación del precursor del ARN mensajero.

El anticuerpo contra el antígeno Sm (primeras letras del apellido de la paciente en quien se detectó, en 1966)⁶¹ es específico de lupus eritematoso sistémico, pero solamente se encuentra en 15% a 30% de los casos y tiene gran significado diagnóstico principalmente cuando el anti-ADN es negativo⁶²; se debe verificar por inmunodifusión o inmunoprecipitación que es la técnica estandarizada, porque el método ELISA puede arrojar resultados equívocos. Asociado con el anti-RNP, parece proteger de la nefropatía. Aunque controvertido, se puede correlacionar con la actividad de la enfermedad, pero no con manifestaciones específicas.⁶³

El anticuerpo anti-RNP sólo se une a proteínas que contienen ARN U1 y polipéptidos A, C o de 70 kd; en títulos altos, es sugestivo de enfermedad mixta del tejido conectivo.⁶⁴ También se encuentra en el lupus eritematoso sistémico (30% a 40% de los casos)⁶⁵ e, igualmente, se asocia con miositis, fenómeno de Raynaud, hipofunción esofágica y artralgias⁶⁶; y, en títulos más bajos, se encuentra en la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide.

Si bien existe poca evidencia sobre el papel patogénico de estos dos autoanticuerpos, se sabe que no desaparecen durante periodos de inactividad.⁶⁷ Casi todos los pacientes con anti-Sm desarrollan RNP en título alto. Estos dos anticuerpos se sospechan cuando en la IFI el patrón es moteado, aunque para identificarlos se requieren exámenes confirmatorios.

Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B. Estos autoanticuerpos reaccionan con complejos ribonucleoproteicos de pequeño tamaño localizados en el núcleo y el citoplasma de la célula. Probablemente, participan en el proceso de traslación y transcripción del ARN, pero el papel biológico definitivo continúa en estudio. El antígeno Ro está formado por dos componentes proteicos de 60 y 52 kd y fragmentos de ARN (hY1 hY3, hY4 y hY5).^{48,68}

El anti-Ro se encuentra en título alto aproximadamente en 60% a 80% de los pacientes con el síndrome de Sjögren primario⁶⁹ e identifica un subgrupo con manifestaciones extraglandulares como vasculitis y púrpura, pero sólo se encuentra en 10% a 15% de los casos con el síndrome de Sjögren asociado con artritis reumatoide. También se encuentra en 25% a 40% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, principalmente lupus cutáneo subagudo,

lupus neonatal y lupus asociado con deficiencia congénita de algunos componentes del complemento.^{70,71}

Aproximadamente, la mitad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico que tienen anti-Ro, también tienen anti-La, pero es muy raro encontrar anti-La sin anti-Ro. El anti-Ro52 kd sin anti-Ro60 kd se correlaciona con el síndrome de Sjögren, mientras que la presencia de ambos o de anti-Ro60 kd sólo se encuentra en pacientes con lupus eritematoso sistémico y, a veces, con polimiositis.⁷²

El anti-La se encuentra en la mitad de los pacientes con síndrome de Sjögren, en 10% a 15% de los sujetos con lupus eritematoso sistémico y, rara vez, en otras enfermedades del tejido conectivo; también es positivo en algunos casos de cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune.⁷³ El antígeno La es una fosfoproteína de 47 kd que se asocia transitoriamente con los precursores de varias ARN pequeños sintetizados por la ARN polimerasa III.⁷⁴

La determinación de estos dos autoanticuerpos está indicada principalmente en mujeres con lupus embarazadas o que deseen embarazarse, y en pacientes con historia de fotosensibilidad inexplicable, ante la sospecha de lupus eritematoso sistémico con AAN negativos y en individuos con síntomas sugestivos de síndrome de Sjögren. Se sospechan cuando con la IFI se encuentra un patrón moteado, por lo general, más fino que el de los anti-Sm y anti-RNP; sin embargo, para categorizarlos, igualmente se requieren pruebas confirmatorias.

Anti-histona. Se encuentra en 50% a 70% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, por lo general, relacionado con actividad⁷⁵, en 24% de los que tienen artritis reumatoide y en 95% de los casos de lupus inducido por medicamentos, principalmente procainamida, hidralazina, clorpromazina o quinidina.⁷⁶ Típicamente, ocasiona un patrón homogéneo nuclear en la IFI.

En el lupus inducido por procainamida, los anticuerpos son contra el complejo H2A-H2B y ADN; si es por hidralazina, contra el complejo H1, H3 y H4, y en el lupus eritematoso sistémico idiopático, contra H1 y H2B.

Anti-ribosoma (anti-P ribosomal). El autoantígeno P ribosomal está compuesto por tres fosfoproteínas diferentes localizadas en la subunidad 60S del ribosoma (PO, P1 y P2); en la IFI produce coloración del citoplasma, donde ocurre la traslación de la proteína y de los nucléolos donde se presenta la biogénesis del ribosoma; es específico de lupus eritematoso sistémico y se encuentra en 10% a 20% de los casos, principalmente relacionado con psicosis^{77,78} y depresión, y ocasionalmente con nefritis, compromiso hepático y actividad de la enfermedad.⁷⁹ Si bien no existe evidencia de una interacción directa de estos autoanticuerpos con las células neuronales, recientemente se ha demostrado que reaccionan con células T activadas y no con células B, lo cual sugiere un posible efecto directo de los anti-P ribosomal sobre la regulación inmune.⁸⁰

Anti-nucleosoma. Se encuentra en 70% a 80% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y en 95% a 100% de los que tienen lupus inducido por medicamentos.⁸¹ Es bastante específico del lupus eritematoso sistémico y rara vez se encuentra en otras entidades; es positivo en la tercera parte de los pacientes con lupus con anticuerpos anti-ADN negativos. El isotipo IgG3 parece tener papel patogénico en la enfermedad y se correlaciona con la actividad, principalmente compromiso renal.

Anti-Ku. Produce un patrón nuclear difuso y nucleolar como reflejo de su actividad biológica.⁸² Fue descrito en el síndrome de superposición escleroderma/miositis (población japonesa)⁸³ y la enfermedad mixta del tejido conectivo. También se encuentra en 15% a 20% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Anti-PCNA (anticuerpo contra antígeno nuclear de células en proliferación). En la IFI se encuentra una coloración atípica moteada dependiente del ciclo. Si bien se considera específico de lupus eritematoso sistémico (3% a 6%)⁸⁴, recientemente se ha encontrado en la hepatitis viral.⁸⁵

Anticuerpos antinucleares en la esclerosis sistémica (escleroderma)

Son positivos en 60% a 90% de los casos⁸⁶ y, por lo general, son autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleolares según el sustrato que se use. A diferencia a lo que ocurre en el lupus eritematoso sistémico, son autoanticuerpos contra ADN topoisomerasa 1, centrómeros, fibrilarina y ARN polimerasa 1 y, si bien se consideran, por su especificidad, marcadores diagnósticos de la enfermedad, rara vez existe más de un autoanticuerpo en el mismo paciente^{87,88} (tabla 19.7).

Anti-cinetocoro (centrómero). Reconoce, al menos, 4 antígenos constitutivos del centrómero (cinetocoro) (CENPs): CENP-B, CENP-A, CENP-C y CENP-D.⁸⁹ Se encuentra en menos de 10% de los pacientes con esclerosis sistémica, pero es más específico de la forma CREST (57%). También se puede encontrar en la enfermedad de Raynaud, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la cirrosis biliar primaria.⁹⁰

Anti-topoisomerasa 1 (Scl-70). Reacciona con una proteína nuclear no histona de 70 kd denominada Scl-70. Se

TABLA 19.7. PRINCIPALES AUTOANTICUERPOS EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

AUTOANTICUERPO	PREVALENCIA %	ASOCIACIÓN CLÍNICA
Anti-topoisomerasa 1	22-30	Forma difusa
Anti-centrómero	57	CREST
Anti-ARN polimerasas	4-23	Forma difusa
Anti-fibrilarina	6-8	Forma difusa

encuentra en 22% a 30% de los pacientes con la forma difusa de la esclerosis sistémica, por lo general, asociado con fibrosis pulmonar y, a veces, con compromiso cardíaco y renal.⁹¹ Aquellos casos con anti-Scl 70 negativos con frecuencia tienen anticuerpos contra las ARN polimerasas I o III. Se puede encontrar en la cuarta parte de los pacientes con lupus eritematoso sistémico en relación con actividad de la enfermedad, presencia de anti-ADN, hipertensión pulmonar y compromiso renal. Muy rara vez se pueden encontrar el anticentrómero y el anti-Scl-70 en el mismo paciente.⁹²

Anti-ARN polimerasas (ARNP). Reaccionan contra las proteinasas ARN eucarióticas. Se encuentran, aproximadamente, en 4% a 23% de los casos con la forma difusa de la enfermedad. Los ARNP I y III son más específicos⁹³ y pueden ser de utilidad para el diagnóstico de la crisis renal.⁹⁴

Antifibrilarina. Produce un patrón nuclear agrupado en las células en reposo y una coloración condensada en los cromosomas de las células en metafase. Se encuentra en 6% a 8% de los pacientes, por lo general, asociado con la forma difusa con compromiso muscular, pulmonar y cardíaco.⁹⁵

Anti-PM-Scl. Reacciona, por lo menos, con 11 proteínas nucleolares y ocasiona un patrón nuclear homogéneo en la IFI. Se encuentra principalmente en el síndrome esclerodermatomiositis con alta incidencia de compromiso muscular, tendinoso y renal.⁹⁶ Aproximadamente, 3% de los pacientes con esclerodermia tienen este autoanticuerpo.

Anti-Th ribonucleoproteína nuclear. Se encuentra en 4% a 16% de los pacientes con la forma localizada de la enfermedad y, a veces, se asocia con hipotiroidismo.⁹⁷

Anticuerpos antinucleares en la enfermedad muscular inflamatoria

Por lo general, son autoanticuerpos dirigidos contra antígenos citoplasmáticos (complejos ARN-proteínas), presentes en todas las células y comprometidos en la síntesis proteica. Son positivos hasta en 80% de los casos y se clasifican en tres categorías: autoanticuerpos específicos de miositis (anti-Jo-1); autoanticuerpos asociados con miositis (anti-U1RNP); y autoanticuerpos tejido específicos dirigidos contra antígenos musculares o endoteliales.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Al primer grupo pertenecen los anti-sintetasas, el anti-SRP y el anti-Mi-2, que se encuentran aproximadamente en la mitad de los casos, pero se desconoce su papel fisiopatológico. El segundo grupo incluye el anti-snRNP y el anti-PM-Scl^{99,101} (tabla 19.8).

Anti-tARN sintetetasas. El grupo más común está dirigido contra la aminoacil tARN sintetasa que se asocia con el síndrome antisintetasa, caracterizado por miositis (dermato o polimiositis), enfermedad pulmonar intersticial, artritis y fenómeno de Raynaud. Si bien en la inmunofluorescencia se observa un patrón citoplasmático moteado y coloración nuclear tenue, se detectan, por ELI-

TABLA 19.8. PRINCIPALES AUTOANTICUERPOS EN ENFERMEDAD MUSCULAR INFLAMATORIA

AUTOANTICUERPO	PREVALENCIA %	ASOCIACIÓN CLÍNICA
Anti-Jo-1	20-30	Fibrosis pulmonar intersticial
Anti-PL-7	3	S. antisintetasa
Anti-PL-12	3	S. antisintetasa
Anti-EJ	2	S. antisintetasa
Anti-OJ	2	S. antisintetasa
Anti-KS	<1	Enfermedad pulmonar intersticial
Anti-Mi2	13-21	Dermatomiositis

SA, inmunoprecipitación o inmunoblot. Los más comunes son el anti-Jo-1, anti-PL-7, el anti-PL-12, el anti-EJ y el anti-OJ que reaccionan contra la histidina, la treonina, la alanina, la glicina y la isoleucina, respectivamente; muy recientemente se ha descrito el anti-KS, dirigido contra la asparaginil tARN sintetasa, relacionado con enfermedad pulmonar intersticial, más que con miositis.¹⁰²

El anti-Jo-1, descrito en 1980, es el más común y está dirigido contra la histidil tARN sintetasa. Se encuentra en 20% a 30% de los pacientes con polimiositis y en 10% de los que tienen dermatomiositis, principalmente, asociado con fibrosis pulmonar intersticial. Los otros autoanticuerpos antisintetasa son menos frecuentes y menos específicos; se encuentran en 1% a 3% de los casos.

Anti-SRP (anticuerpo anti-partículas de reconocimiento). Las partículas SRP son un complejo ribonucleoproteico que consiste en un ARN pequeño y 6 proteínas (SRP 9, 14, 19, 54, 68 y 72). El complejo SRP juega un papel en la translocación de proteínas a través del retículo endoplásmico. El anticuerpo se encuentra en 7% a 9% de los casos que, usualmente, son pacientes con miositis grave asociada con compromiso cardíaco resistente al tratamiento y rara vez logran remisión completa.¹⁰³

Anti-Mi-2. Es un anticuerpo dirigido contra un componente de un complejo responsable del control de la proliferación celular a través de la remodelación de la cromatina.¹⁰⁴ En la inmunofluorescencia se observa un patrón homogéneo. Se presenta en 13% a 21% de los pacientes y, si bien es un anticuerpo específico de miositis, usualmente se asocia con dermatomiositis¹⁰⁵ y la mayoría de los casos responden al tratamiento inmunosupresor.

Anti-sn RNP. Por lo general, se presenta en la enfermedad mixta del tejido conectivo (con características de polidermatomiositis o escleroderma) y en el lupus eritematoso sistémico asociado con miositis.¹⁰⁶

Anti-PM-Scl. Se presenta en 10% de los pacientes con polimiositis, por lo general, asociada con escleroderma.

Aproximadamente, la mitad de los pacientes con este autoanticuerpo tienen un síndrome de superposición.¹⁰⁷

También el síndrome de Sjögren, tanto el primario como el secundario, como reflejo de la activación de las células B, se caracteriza por la producción de ciertos autoanticuerpos que, si bien no son específicos de la entidad, pueden ser de ayuda diagnóstica. La frecuencia depende del método utilizado para su determinación. Se ha demostrado que la presencia del anti-Ro y anti-La tiene mayor especificidad diagnóstica que cuando solamente se encuentra el anti-Ro.¹⁰⁸

El anti-La ocasiona un patrón moteado nuclear en la IFI con células HEp-2 como sustrato, pero, cuando

sólo existe anti-Ro60, los AAN pueden ser negativos por la cantidad reducida y expresión variable del antígeno Ro60; esto se puede obviar utilizando las células HEp-2000 como sustrato.⁴⁹

Existen otros autoanticuerpos menos frecuentes como: el anti-MA-1, que es un anticuerpo dirigido contra las proteínas localizadas en el aparato mitótico de las células en división; se encuentra en 8% de los pacientes y tiene poco significado clínico. El anti-p80-Coilin, se encuentra en 4% de los casos e igualmente tiene poca utilidad clínica.

Referencias

1. Macleod CM, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: II Isolation and properties of the reactive protein. *J Exp Med* 1941;73:183-90.
2. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996;26:427-35.
3. Volamakis JE. Acute-phase proteins in rheumatic disease. En: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and allied conditions*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p.505-16.
4. Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 1993;36:611-22.
5. Kushner I. The acute phase response: from Hippocrates to cytokine biology. *Eur Citokine Net* 1991;2:75-80.
6. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP *et al*. Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. *Am J Physiol* 1997;273:E720-6.
7. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104:515-23.
8. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate: from folklore to facts. *Am J Med* 1985;78:1001-9.
9. International Council for Standardization in Hematology (Expert Panel on Blood Rheology). ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. *J Clin Pathol* 1993;46:198-203.
10. Piva E, Fassina P, Plebani M. Determination of the length of sedimentation reaction (erythrocyte sedimentation rate) in non-anticoagulated blood with microtest 1. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1-5.
11. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *BMJ* 1983;286:266.
12. Yudkin JS, Stehower CD, Emeis JJ *et al*. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity insulin resistance and endothelial cell dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
13. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986;146:1581-3.
14. Helfgott SM, Kieval RI. Polymyalgia rheumatica in patients with a normal erythrocyte sedimentation rate. *Arthritis Rheum* 1996;39:304-7.
15. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-71.
16. Volamakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-97.
17. Gershow D, Kim S, Brot N *et al*. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cell from assembly to the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000;192:1353-63.
18. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M *et al*. C-reactive protein binds to both oxidized LDL, and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13043-8.
19. Vigushin DM, Pepys MB, Howkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351-7.
20. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Am NY Acad Sci* 1982;389:406-18.
21. Ridker PM, Rifai N, Rose I *et al*. Comparison C-reactive protein and low density lipoproteins cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
22. Damesh J, Phil D, Wheeler JG *et al*. C-Reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
23. Wong M, Toh L, Wilson A *et al*. Reduce arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risks factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;48:81-9.
24. Mussinow S, Arnold WJ. Prognostic value of C-reactive protein (CRP) levels in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1982;25:254.
25. Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC. C-reactive protein during disease exacerbation and infections in systemic lupus erythematosus. A prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990;17:1642-8.
26. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1477-85.
27. Rose HM, Regan C, Pearce E. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948;68:1-6.
28. Fraser KS. The Waaler-Rose test: anatomy of the eponym. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:61-71.
29. Singer JM, Plotz CM. The latex fixation test. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1956;21:888-92.
30. Nykamen M. Improved immunoturbidimetric method for rheumatoid factor testing *J Clin Pathol* 1993;46:1065-6.
31. Wolfe F. A comparison of IgM rheumatoid factor by nephelometry and latex methods: clinical and laboratory significance *Arthritis Care Res* 1998;11:89-93.
32. Shemerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991;91:528-34.
33. Newkiri MM. Rheumatoid factor: what do they tell us? *J Reumatol* 2002;29:2034-40.
34. Jonson T. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatoid Int* 1998;18:119-22.
35. Schellekens GA, de Jong BAM, Frank HJ *et al*. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.
36. Jansen AL, Van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D *et al*. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2074-6.
37. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW *et al*. The diagnosis properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.
38. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2003;62:870-4.
39. Rantapaa-Dahlqvist S, De Jong BA, Berglin E *et al*. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.

40. Meyer O, Lavarre C, Dougados M *et al*. Anticitrullinated protein peptide antibody assay in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;62:120-6.
41. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the «tart» cell and «L.E. cell». *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948;23:25.
42. Bedoya AM, Molina J, Saaibi DL. El laboratorio en reumatología. En: Molina J, Alarcón-Segovia D, Molina JF, Anaya JM, Cardiel MH, editores. 6ª ed. *Reumatología*. Medellín: CIB; 2005. p.73-79.
43. Felkamp TEW. Antinuclear antibody determination in a routine laboratory. *Ann Rheum Dis* 1996;55:723-7.
44. Karen J, Cook L, Marchand R *et al*. Development of antinuclear and anticytoplasmic antibody consensus panel by the association of medical laboratory immunologists. *Clin Diag Lab Immunol* 2000;7:436-43.
45. Friou GJ. Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. *J Clin Invest* 1957;36:890.
46. Molden DP, Nakamura RM, Tan EM. Standardization of the immunofluorescence test for autoantibody to nuclear antigens (ANA): use of defined antibody specificity. *Ann J Clin Pathol* 1984;82:57.
47. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. American College of Rheumatology ad hoc Committee on immunologic testing: evidence-based guidelines for the use of immunologic test: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002;47:546.
48. Keren DF. Antinuclear antibody testing. *Clin Lab Med* 2002;22:447-4.
49. Penne I, Van Ael W, Vandenbossche M *et al*. Sensitivity of the HEp. 2000 substrate for the detection of anti-SSA/Ro60 antibodies. *Clin Rheumatol* 2000;19:291-5.
50. Kavanaugh A, Tomor R, Reveille J *et al*. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:71-81.
51. Thomson KF, Murphy A, Goodfield MJ *et al*. Is it useful to test for antibodies to extractable nuclear antigens in the presence of a negative antinuclear antibody on HEp-2 cells? *J Clin Pathol* 2001;54:413.
52. Illei GG, Klippel JH. Why is the ANA result positive? *Bull Rheum Dis* 1999;48:1-4.
53. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS *et al*. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-11.
54. Arbuckle MR, McClain MT, Ruberton MV *et al*. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-33.
55. Molina J. Anticuerpos antinucleares en el lupus eritematoso sistémico. *Inmunológica* 2004;1:5-8.
56. Werle E, Blazek M, Fiehn W. The clinical significance of measuring different anti-ds DNA antibodies by using the Farr assay, an enzyme immunoassay and a Crithidia luciliae immunofluorescence test. *Lupus* 1992;1:369-77.
57. Pisetsky DS. Anti-DNA and autoantibodies. *Curr Opin Rheum* 2000;12:364-8.
58. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR *et al*. Relationship between Anti-Double-Stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1129-37.
59. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998;338:1359-68.
60. Lefkowitz JB, Gilkeson GS. Nephritogenic autoantibodies in lupus: current concepts and continuing controversies. *Arthritis Rheum* 1996;39:894-903.
61. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1966;96:464-471.
62. Nakamura RM, Tan EM. Autoantibodies to nonhistone nuclear antigens and their clinical significance. *Hum Pathol* 1983;14:392-400.
63. Barada FAJ, Andrews BS, Davis JSI *et al*. Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus. Correlation of Sm antibody titers with disease activity and other laboratory parameters. *Arthritis Rheum* 1981;24:1236-44.
64. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM *et al*. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Ann J Med* 1972;52:148-59.
65. Craft J. Antibodies to snRNPs in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:311-35.
66. Margaux J, Hayem G, Palazzo E *et al*. Clinical usefulness of antibodies to U1snRNP proteins in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:378-86.
67. Nishikai M, Okano Y, Mukohda Y *et al*. Serial estimation of anti-RNP antibody titers in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease and rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Immunol* 1984;13:15-9.
68. Kelekar A, Saitta MR, Keene JD. Molecular composition of Ro small ribonucleoprotein complexes in human cells. Intracellular localization of the 60- and 52 kd proteins. *J Clin Invest* 1994;93:1637-44.
69. Harley JB, Alexander GL, Bias WB *et al*. Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjögren syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:196-206.
70. López-Longo FJ, Rodríguez-Mahou M, Escalona M *et al*. Heterogeneity of the anti-Ro (SSA) response in rheumatic diseases. *J Rheum* 1994;21:1450-6.
71. Sibia J. Ro (SS-A) and anti-Ro (SSA): an update. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;93(4):610-4.
72. Ben-Chetrit E, Fox RI, Tan EM. Dissociation of immune responses to the SS-A (Ro) 52-KD and 60-KD polypeptides in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:349-55.
73. St. Clair EW. Anti-La antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:359-76.
74. Stefano JE. Purified lupus antigen La recognizes an oligouridylylated stretch common to 3 termini of RNA polymerase III transcripts. *Cell* 1984;36:145-54.
75. Viard J P, Choquette D, Chabre H *et al*. Anti-histone reactivity in systemic lupus erythematosus sera: a disease activity index linked to the presence of DNA: anti-DNA immune complexes. *Autoimmunity* 1992;12:61-8.
76. Monestier M, Kotzin BL. Antibodies to histone in systemic lupus erythematosus and drug-induced lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:415-36.
77. Arnett FC, Reveille J D, Montsopoulos H M *et al*. Ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1833-9.
78. Schmeebaum AB, Singleton JD, West SG *et al*. Association of manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am JM* 1991;90:54-62.
79. Elkon EK, Bonfa E, Brot N. Antiribosomal antibodies in systemic

- lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:377-90.
80. Nagai T, Asimuma Y, Yanagida T *et al.* Anti-ribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus up-regulate the expression of proinflammatory cytokines by human peripheral blood monocytes. *Arthritis Rheum* 2005;52:847-55.
81. Burlingame RW, Rubin RC. Drug-Induced anti-histone antibodies display two proteins of reactivity with substructures of chomatin. *J Clin Invest* 1991;88:680-90.
82. Reeves WH. Antibodies to the p 70/80 (Ku) antigens in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:391-414.
83. Mimori T, Akizuki M, Yamagata H *et al.* Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J Clin Invest* 1981;68:611-20.
84. Takeuchi K, Kaneda K, Kawakami I *et al.* Autoantibodies recognizing proteins copurified with PCNA in patients with connective tissue disease. *Mol Biol Ref* 1996;23:243-6.
85. Tzang BS, Chen TY, Hsu TC *et al.* Presentation of autoantibody to proliferating cell nuclear antigen in patients with chronic hepatitis B and C virus infection. *Ann Rheum Dis* 1999;58:630-4.
86. Rothfield NF. Autoantibodies in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:483-98.
87. Chen M, Dittmann A, Kuhn A *et al.* Recruitment of topoisomerase I (Scl-70) to nucleoplasmic proteasomes in response to xenobiotics suggest a role for altered antigen processing in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005;52:877-84.
88. Bernstein RM, Steigerwald JC, Tan EM. Association of antinuclear and antinucleolar antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1982;48:43-51.
89. Dobie KW, Hari KL, Maggert KA *et al.* Centromere proteins and chromosome inheritance: a complex affair. *Curr Opin Gene Deve* 1999;9:206-17.
90. Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL *et al.* Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients *Arthritis Rheum* 1988;31:378-85.
91. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr *et al.* Clinical correlation and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988;31:196-203.
92. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P *et al.* Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:121-7.
93. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T *et al.* Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest* 1993;91:1399-404.
94. Phan TG, Cass A, Gillin A *et al.* Anti-RNA polymerase III antibodies in the diagnosis of scleroderma renal crisis sine scleroderma. *J Rheum* 1999;26:2489-92.
95. Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP *et al.* Anti-fibrillar antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1157-62.
96. Reimer G, Steen ID, Penning CA *et al.* Correlates between autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1988;31:525-32.
97. Falkner D, Wilson J, Medsger TA Jr *et al.* HLA and clinical associations in systemic sclerosis patients with anti-Th/To antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:74-80.
98. Love LA, Leff RL, Fraser DD *et al.* A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patient groups. *Medicine* 1991;70:360-74.
99. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:475-81.
100. Gerald JD, Hengstman MD, Baziel GM *et al.* Myositis specific autoantibodies: overview and recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:476-82.
101. Vázquez-Abad D, Rothfield NF. Sensitivity and specificity of anti Jo-1 antibodies in autoimmune diseases with myositis. *Arthritis Rheum* 1996;39:292-6.
102. Hirakata M, Suwa A, Nagai S *et al.* Anti-kS: identification to autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA syntetase associated with interstitial lung disease. *Immunol* 1999;162:2315-20.
103. Brower R, Hengstman GJD, Vree Egberts W *et al.* Autoantibodies profiles in sera of European myositis patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:116-23.
104. Zhang Y, LeRoy G, Seeling HP *et al.* The dermatomyositis-specific autoantigen Mi2 a component of a complex containing histone deacetylase and nucleosome remodeling activities. *Cell* 1998;95:279-89.
105. Mierau R, Dick T, Bartz-Bazzanella P *et al.* Strong association of dermatomyositis-specific Mi2 autoantibodies with tryptophan at position 9 of the HLA-DR beta chain. *Arthritis Rheum* 1996;39:868-76.
106. Lundberg I, Nennesmo I, Hedfors E. A clinical, serological, and histopathological study to myositis patients with and without anti-RNP antibodies. *Sem Arth Rheum* 1992;22:127-38.
107. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA *et al.* Serum autoantibodies to the nuclear antigen PM-Scl: clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum* 1992;35:1211-7.
108. Venables PJ, Shattles W, Pease CT *et al.* Anti-La (SS-B): a diagnostic criterion for Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:181-4.

Lecturas recomendadas

Las lecturas recomendadas son agrupadas de acuerdo a la evaluación de los autores en:

* Artículos considerados por los autores como de especial interés.

** Artículos considerados por los autores como excelentes revisiones del tema.

- **Chatham WW, Blackburn WD Jr. Laboratory findings in Rheumatoid Arthritis. En: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and allied conditions*. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p.1207-26.
- **Damesh J, Phil D, Wheeler JG *et al.* C- Reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
- *Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
- **Keren DF. Antinuclear antibody testing. *Clin Lab Med* 2002;22:447-4.
- *Sawalha AH, Harley JB. Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:534-40.