

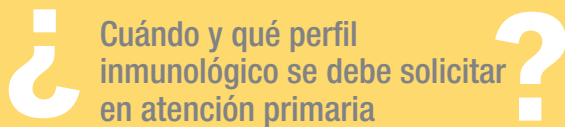
Interpretación de las pruebas inmunológicas en atención primaria

Patricia Díez-Cascón González^a, Jacinto Ortiz Molina^a, Anna Pereira Rosalen^a, Manuel Ramos-Casals^b y Antoni Sisó Almirall^a

^aGrupo de investigación en Atención Primaria-IDIBAPS. Centro de Salud Les Corts. Gesclinic. Barcelona.

^bServicio de Enfermedades Autoinmunitarias Sistémicas. Hospital Clínic. Barcelona.

Laboratorio de Enfermedades Autoinmunitarias Josep Font. IDIBAPS. Barcelona. España.



Cuándo y qué perfil inmunológico se debe solicitar en atención primaria

El estudio inmunológico debe solicitarse ante un paciente que presente síntomas y/o alteraciones analíticas indicativas de un proceso autoinmunitario. Ante dicha sospecha, el médico de familia debe solicitar un perfil autoinmunológico básico que incluya:

- Anticuerpos antinucleares (ANA): su positividad forma parte de los criterios clasificatorios de las dos enfermedades autoinmunitarias sistémicas más prevalentes, el síndrome de Sjögren (SS) y el lupus eritematoso sistémico (LES).
- Factor reumatoide (FR).
- Dosificación de valores de complemento (C_3 , C_4 y CH_{50}).

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas (EAS) son un conjunto de trastornos poco frecuentes que tomados en su conjunto constituyen un grupo de enfermedades presentes en prácticamente todos los cupos y centros de salud. Ante un determinado conjunto de síntomas y signos, tanto el diagnóstico como el seguimiento de las EAS dependen en gran medida de la correcta interpretación de los resultados inmunológicos. Las EAS se caracterizan por la presencia de una gran variedad de manifestaciones y la detección de autoanticuerpos circulantes y otras alteraciones analíticas que reflejan la alteración del sistema inmunológico. Los autoanticuerpos son inmunoglobulinas que reaccionan contra estructuras celulares del propio organismo, y que se consideran los principales marcadores analíticos indicativos de procesos autoinmunitarios. No obstante, hay EAS en las que no suelen detectarse autoanticuerpos; por otra parte, pueden encontrarse autoanticuerpos en pacientes con enfermedades no autoinmunitarias (infecciones, neoplasias) o en relación con la administración de numerosos fármacos.

Solicitud de perfil inmunológico en atención primaria

El estudio inmunológico debe solicitarse ante un paciente que presente síntomas y/o alteraciones analíticas indicativas de un proceso autoinmunitario.

Síntomas y signos guía en enfermedad autoinmunitaria

El médico de familia debe conocer los principales síntomas y signos que con mayor frecuencia pueden referir los pacientes con EAS.

Una de las principales características de las EAS es que la gran mayoría de pacientes referirán más de un síntoma o signo, debido al carácter sistémico de estas enfermedades, además de alteraciones analíticas (tabla I).

Los síntomas y signos guía más frecuentes son la artritis de pequeñas articulaciones, el fenómeno de Raynaud, el síndrome seco y lesiones cutáneas como la púrpura (fig. 1) o el eritema en vespertilio o en alas de mariposa (fig. 2).

Alteraciones analíticas guía

Las principales alteraciones biológicas que con mayor frecuencia pueden presentar los pacientes con EAS pueden detectar-

Tabla I. Principales signos, síntomas y alteraciones analíticas presentes en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias

Signos y síntomas

Fiebre o febrícula persistente
Astenia, anorexia y pérdida de peso
Poliartritis
Trombosis
Fenómeno de Raynaud
Lesiones cutáneas (exantema facial, púrpura petequeal, vasculitis)
Sequedad mucocutánea
Uveítis

Analíticas

Aumento de los reactantes de fase aguda (VSG, PCR)
Leucopenia y/o linfopenia
Anemia por enfermedad crónica
Anemia hemolítica
Trombocitopenia
Alteración de la función renal y/o del sedimento
Alteración de la función hepática
Hipergammaglobulinemia policlonal

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla II. Patrón de autoanticuerpos asociado a cada enfermedad autoinmunitaria

Enfermedad	Autoanticuerpos relacionados
Lupus eritematoso sistémico	Anti-ADNs Anticromatina Anti-ENA (Ro, La, RNP, Sm)
Síndrome de Sjögren	Anti-ENA (Ro, La)
Esclerosis sistémica	Anti-ENA (Scl-70) Anticentrómero
Dermatomiositis	Anti-ENA (Jo-1)
Síndrome antifosfolípido	Anticoagulante lúpico Anticardiolipina
Vasculitis necrosantes	ANCA

ANCA: anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo; ENA: anticuerpos extraíbles del núcleo.

se en las analíticas que de forma sistemática se solicitan en la atención longitudinal del paciente en atención primaria.

La detección repetida de alguna de estas alteraciones, sobre todo en el hemograma convencional, obliga a la realización de una anamnesis y exploración físicas dirigidas al estudio de una posible enfermedad autoinmunitaria subyacente.

Figura 1. Lesiones cutáneas como la púrpura.



Figura 2. Eritema en vespertino o en alas de mariposa.



Tabla III. Patrón de autoanticuerpos asociado a cada enfermedad autoinmunitaria

1. Patrón homogéneo o difuso
Anticuerpos contra desoxirribonucleoproteínas o histonas (fenómeno LE)
2. Patrón homogéneo con refuerzo periférico
Anticuerpos anti-ADN nativo
3. Patrón moteado grueso
Anticuerpos frente a proteínas no histonas extraíbles del núcleo (ENA)*
4. Patrón moteado fino
Anticuerpos anticentrómero
5. Patrón nuclear
Son anticuerpos frente a distintas estructuras nucleolares (esclerodermia)
6. Mixto
Combinaciones de varios patrones

*Ocasionalmente Ro y La pueden mostrar un patrón moteado fino.

Perfil inmunológico que se debe solicitar en atención primaria

La estrecha asociación entre algunos autoanticuerpos y la mayoría de EAS permite mediante su detección emitir un diagnóstico de sospecha para una EAS determinada. Ante dicha sospecha, el médico de familia debe solicitar un perfil autoinmunológico básico que incluya:

- Anticuerpos antinucleares (ANA).
- Factor reumatoide (FR).
- Dosificación de los valores de complemento (C_3 , C_4 y CH_{50}).

Aunque muchos de estos autoanticuerpos pueden encontrarse en más de una entidad, se ha observado que cada EAS presenta un patrón de autoanticuerpos característico (tabla II).

La determinación inicial de estos 3 parámetros es la combinación que tiene una mayor eficacia, tanto en el cribado inicial, como en la confirmación de la sospecha o presencia de este tipo de enfermedades.

Interpretación y significado clínico del perfil inmunológico básico

Anticuerpos antinucleares

La determinación de los ANA suele ser el principal dato inmunológico que se debe solicitar cuando se sospecha la presencia de una enfermedad autoinmunitaria, y su positividad forma parte de los criterios clasificatorios de las dos EAS más prevalentes, el síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso sistémico (figs. 3 y 4).

La técnica de detección más utilizada es la inmunofluorescencia indirecta (IFI), que posee una gran sensibilidad a costa de menor especificidad. Los resultados son semicuantitativos (titulaciones) y la prueba consiste en incubar el suero del paciente diluido sobre un sustrato poliantigénico celular. Se realizan varios lavados para eliminar los anticuerpos no unidos al sustrato y otras proteínas séricas. Posteriormente, el sustrato se incuba con un antisuero (anticuerpos antiinmunoglobulinas humanas) conjugado con fluoresceína, lo que da lugar a diferentes intensidades y patrones nucleares de fluorescencia que se corresponden con las diversas especificidades antigénicas. Los distintos patrones de fluorescencia que se obtienen en la IFI se resumen en la tabla III.

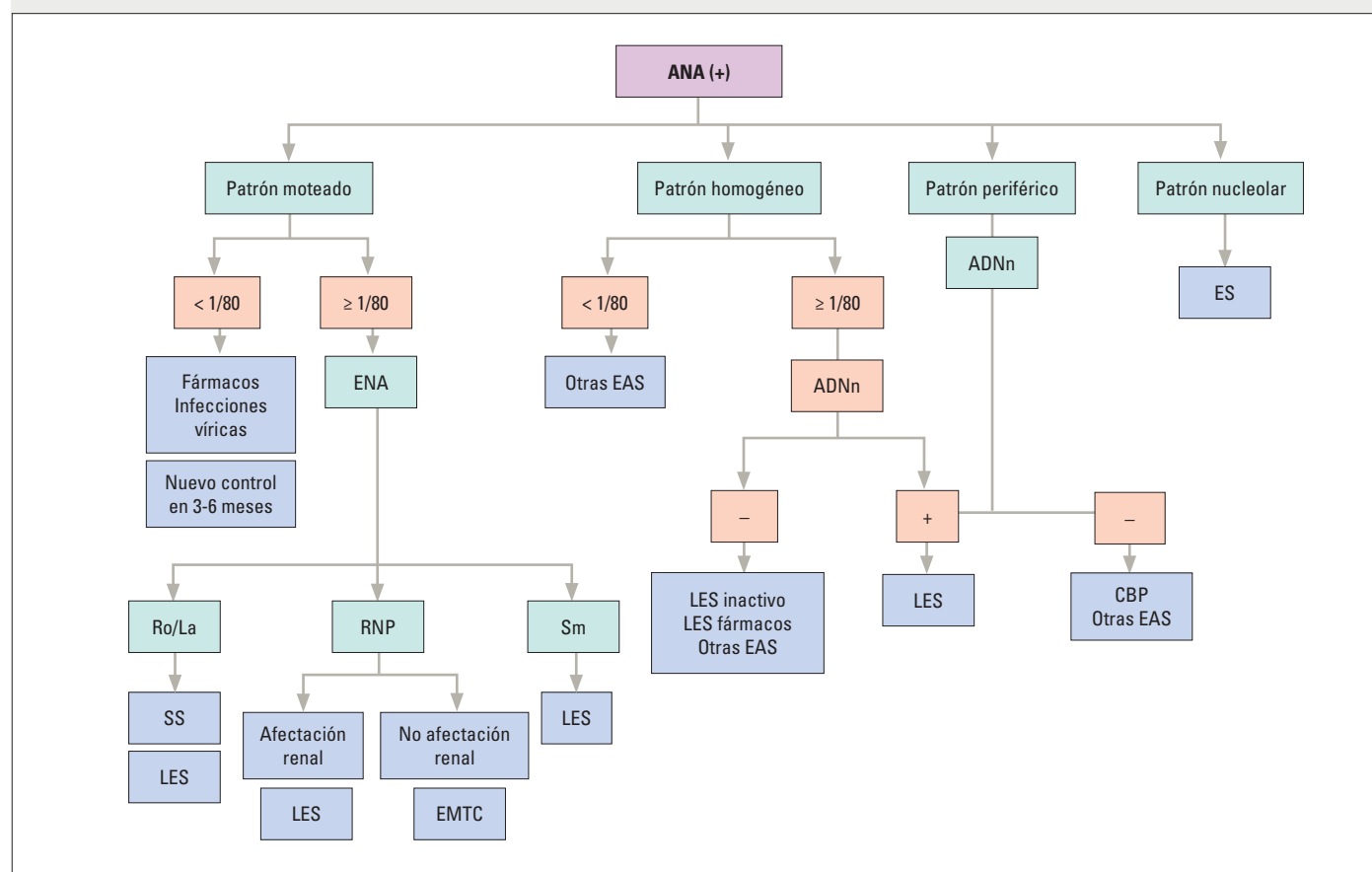
Aunque la presencia de un título de ANA igual o superior a una dilución 1:40 puede considerarse un resultado positivo, en la práctica clínica se suele exigir valores superiores a 1:80. Además, su interpretación puede tener un significado distinto según la edad y el sexo del paciente. La prevalencia de ANA aumenta con la edad: el 18% de las personas mayores de 60 años pueden presentar títulos bajos sin que ello tenga ningún significado clínico.

La presencia de ANA positivos puede orientarnos inicialmente a distintas entidades si tenemos en cuenta el sexo y la edad del

paciente: en la infancia orientaría hacia una dermatomiositis/polimiositis (DM/PM); en mujeres entre los 15-40 años se considera en primer lugar un lupus, y en mujeres entre los 40-60 años, en un síndrome de Sjögren (SS) o en esclerosis sistémica.

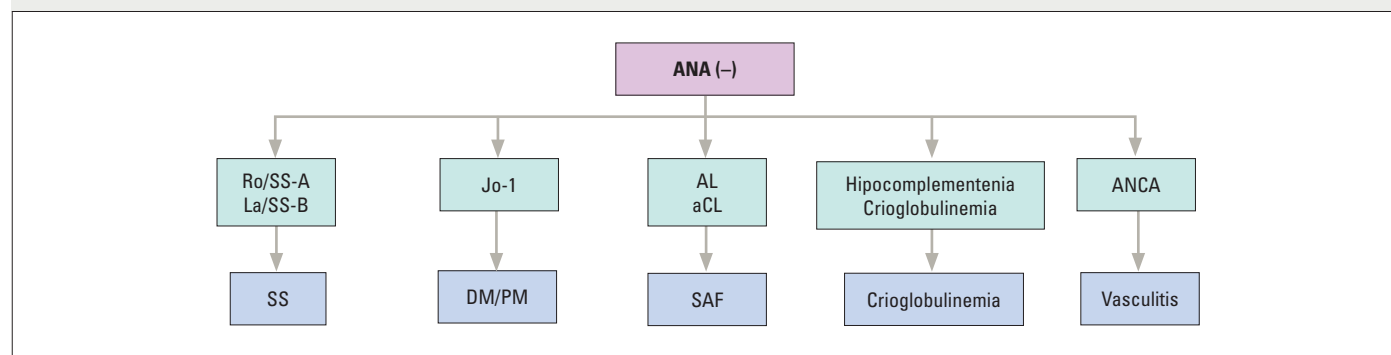
Los ANA pueden ayudar en el proceso diagnóstico, pero no pueden ser el elemento guía fundamental. Así, se ha descrito la presencia de ANA relacionada con infecciones virales y en enfermedades inflamatorias, hepáticas o neoplásicas. Por lo tanto, su interpretación exige la adecuación dentro de un contexto clínico sugestivo.

Figura 3. Interpretación y significado clínico del perfil inmunológico básico en anticuerpos antinucleares (ANA) positivos.



CBP: cirrosis biliar primaria; EAS: enfermedades autoinmunitarias sistémicas; EMT: enfermedad mixta del tejido conectivo; ENA: anticuerpos extraíbles del núcleo; ES: esclerodermia; LES: lupus eritematoso sistémico.

Figura 4. Interpretación y significado clínico del perfil inmunológico básico en anticuerpos antinucleares (ANA) negativos.



ANCA: anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo; DM/PM: dermatomiositis/polimiositis; SAF: síndrome antifosfolípido; SS: síndrome de Sjögren.

Factor reumatoide

El FR es una inmunoglobulina (IgM) dirigida contra la fracción Fc de inmunoglobulinas IgG autólogas circulantes. En toda artritis de curso subagudo o crónico, especialmente si el patrón es poliarticular, está indicada la determinación del FR. Su presencia en valores elevados es indicativa de AR si el cuadro clínico es compatible. En el desarrollo de una poliartritis el FR puede hacerse positivo durante los primeros 6 meses. Por ello, un resultado de FR negativo en el estudio inicial de una poliartritis debe corroborarse a los 6 meses antes de considerar una poliartritis como seronegativa.

El FR aparece en torno al 50% de los pacientes con SS, y es la enfermedad autoinmunitaria sistémica en la que se encuentra más frecuentemente (en el LES aparece en alrededor del 30%).

Hipocomplementemia

El sistema del complemento es un conjunto interconectado de proteínas plasmáticas que se hallan en estado de proenzimas y que puede ser activado directamente por determinados gérmenes o sustancias derivadas. Ciertos componentes del complemento activado unidos a los gérmenes constituyen potentes opsoninas, es decir, facilitan la fagocitosis gracias a la presencia de receptores de dichos componentes en la membrana de las células fagocíticas. Por otro lado, el complemento puede actuar también directamente sobre los gérmenes y promover su fagocitosis. Las alteraciones en los niveles de las fracciones de C₃, C₄ y CH₅₀ del complemento no son patognomónicas de EAS, pero deben alertarnos sobre todo si disminuye, puesto que el consumo de complemento se correlaciona con la presencia de actividad clínica.

Especificidades antigénicas de los anticuerpos antinucleares

Una vez confirmada la presencia de ANA, el siguiente paso es detectar contra qué especificidad antigénica nuclear van dirigidos dichos autoanticuerpos. Para ello se utilizan técnicas de detección más sensibles y específicas basadas en la reacción antígeno-anticuerpo, como el *immunoblotting*, la contraelectroforesis, el radioinmunoanálisis (RIA) o el enzoinmunoanálisis (ELISA), en las que se utilizan extractos de tejidos animales ricos en antígenos nucleares o citoplasmáticos. Las más utilizadas en la actualidad son el *immunoblotting* y el ELISA. Cabe destacar por su importancia y repercusión clínica dos autoanticuerpos concretos: anti-ADN y anti-Ro/SS-A y anti-La/B.

Anticuerpos anti-ADN

Son inmunoglobulinas capaces de reaccionar contra el ADN celular, de los que se han descrito 4 tipos distintos:

- Anticuerpos que reaccionan frente ADN de cadena simple o desnaturalizado (ADN-ss).
- Anticuerpos contra el ADN de doble cadena (ADN-ds).
- Anticuerpos que reaccionan contra el ADN-Z.
- Anticuerpos contra el ADN de cadena simple y doble (anti-ADN-nativo o ADN-n).

Son los más frecuentes y específicos del LES, y son criterio de clasificación de esta entidad, aunque se han descrito de forma aislada en algún caso de hepatitis crónica activa, artritis reumatoide o miastenia grave. La frecuencia de anticuerpos anti-ADN-n en el LES activo es del 80-95%, y del 15-20% en el LES inactivo. Se relaciona con la presencia de enfermedad activa, implicando con mayor frecuencia nefropatía y afectación del sistema nervioso central (SNC). Es un indicador de gravedad clínica y predictor de episodios de exacerbación del cuadro.

Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B

Los anticuerpos que se asocian al SS con una mayor especificidad son los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B y forman parte de los criterios clasificatorios del SS. Los anticuerpos anti-La/SS-B se asocian casi siempre a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A, pero no al contrario.

La presencia de anti-Ro/SS-A se asocia clínicamente con la aparición de citopenias, hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia, factor reumatoide y manifestaciones extraglandulares como adenopatías, afectación cutánea en forma de púrpura o vasculitis, afectación neurológica y miositis.

Los anti-La/SS-B se relacionan clínicamente con una afectación preferentemente articular y cutánea, así como por la presencia de parotidomegalia, alteraciones tiroideas y fenómeno de Raynaud.

Los anticuerpos anti-Ro/SS-A también aparecen en el 40-50% de la población afectada de LES, y se asocian a una mayor incidencia de factor reumatoide y SS asociado. Se ha visto una elevada frecuencia de estos anticuerpos en aquellos pacientes con mayor fotosensibilidad y en el lupus cutáneo subagudo. Los anticuerpos anti-La/SS-B están presentes en el 10-20% de LES y prácticamente siempre van asociados a anti-Ro/SS-A. En este caso, son pacientes con una baja incidencia de nefritis (9%) y de anticuerpos anti-ADN-n (30%).]

A tener en cuenta

- En pacientes con síntomas inespecíficos o no autoinmunitarios, como la fiebre de origen desconocido o la astenia, anorexia y pérdida de peso, sin una clara estrategia de estudio previa y con un resultado de inmunología positivo, el diagnóstico diferencial debe incluir procesos infecciosos, neoplásicos y sistémicos, enfermedades todas ellas que pueden cursar con ANA, FR o crioglobulinas positivas. Su hallazgo y significado clínico debe ponderarse junto con la sintomatología y otros datos de laboratorio.
- No hay estudios amplios dedicados a evaluar la presencia de autoanticuerpos y su significado clínico en la población de edad avanzada. Sin embargo, se han publicado trabajos aislados sobre algunos anticuerpos en pacientes ancianos. Para el FR se han descrito porcentajes que oscilan entre el 5 y el 15%. Los estudios realizados sobre la prevalencia de ANA positivos en población geriátrica respecto a grupos control muestran

Interpretación de resultados

una importante diferencia (13,8 frente a 2,8%). Su positividad debe ser sometida a una interpretación cautelosa teniendo en cuenta los hallazgos exploratorios.

- Es frecuente cometer el error de solicitar una batería de pruebas inmunológicas sin confirmar la presencia de otras alteraciones en el laboratorio general (sobre todo en el hemograma convencional), y sin orientar clínicamente el caso.

Bibliografía recomendada

Bizzaro N, Wiik A. Appropriateness in anti-nuclear antibody testing: from clinical request to strategic laboratory practice. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:349-55.

Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. Semin Arthritis Rheum. 2004;33:217-30.

Muro Y. Antinuclear antibodies. Autoimmunity. 2005;38:3-9.

Pallarés L, Juliá MR, Esteban E, Rascón J. Evaluación básica de las pruebas de inmunología. En: Sisó-Almirall A, Ramos-Casals M, Benavent Areu J, Cuadrado Lozano MJ, Khamastha MA, editores. Guías de Práctica Clínica en Atención Primaria: Enfermedades Autoinmunitarias Sistémicas. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2007.

Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. Ann Rheum Dis. 2005;64:347-54.