



# Curso Trianual Universitario de Medicina Interna



Sociedad de  
**MEDICINA INTERNA**  
de Buenos Aires



## Interpretación de las pruebas de laboratorio en enfermedades reumáticas



*Dra Viviana Falasco FACP*

*Prof. Adjunta Universidad de Buenos Aires Medicina Interna. Prof. Titular Universidad Favaloro Medicina Interna*

*Ex Presidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires*

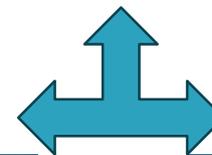
*Ex Jefe Servicio Clínica Médica HIGA Pedro Fiorito*

*Especialista en Medicina Interna y Reumatología*

*Directora de Carrera de Médico Especialista Medicina Interna UBA*

# Diferencia entre Criterios de clasificación y diagnósticos

	Criterio clasificación	Criterio diagnóstico
Objetivo	Muestra poblacional bien definida, representativa de la mayoría de los pacientes Alta especificidad	Se busca incluir a todos los pacientes, incluso a aquellos con manifestaciones inusuales
Pacientes	Población homogénea, específica Incorpora a la mayoría que comparten las características clínicas De validación	Grupos heterogéneos
Impacto en el tratamiento	Se usan para clasificar con el objetivo de estudios de investigación	SI



# Laboratorio en enfermedades Reumáticas

- Laboratorio general: Hemograma, bioquímica, orina, CPK, serologías virales, PE etc.

+Ayudan al proceso diagnóstico

+Evalúan la gravedad, extensión y actividad de la enfermedad

+Investigan comorbilidades y posibles efectos adversos al tratamiento

- Reactantes de fase aguda(VSG – PCR)

+Proteínas que se elevan ante procesos inflamatorios

+Carecen de especificidad diagnóstica

+Indican actividad inflamatoria

+Útiles para monitorear respuesta a tratamientos

- Análisis específicos

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

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



## Factores que afectan el VSG

Plasmáticos	Otros
<ul style="list-style-type: none"><li>• Concentración proteica</li><li>• Fibrinógeno</li><li>• Globulinas</li><li>• PCR</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Temperatura</li><li>• Hemólisis</li><li>• Tiempo transcurrido desde la extracción</li></ul>

Factor Reumatoide

Anti CCP

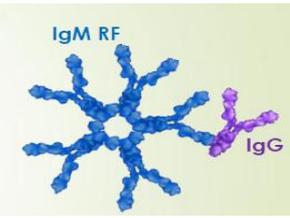
ANA  
AutoAc

ANCA

AAF

•Son características de algunas enfermedades reumáticas

•Casi ninguna es específica



# Factor Reumatoide

- S : 65- 80% % y E : 80 %
- Valor diagnóstico y pronóstico
- En AR puedo ver los 3 isotipos (**Ig M, A, G**) Vasculitis extraarticular y nódulos reumáticos
- isotipo Ig A
  - Es positivo en 80% pacientes con AR. La negatividad no la descarta.
  - Positivo en 5%-10% individuos sanos, 15 a 20% individuos después de 70 años,
  - Otras enfermedades autoinmunes, enfermedades oncológicas
  - En infecciones :VHC
  - Títulos >100 UI/ml tienen 26 veces más riesgo de desarrollar AR
  - El rol en la patogenia no se conoce bien .
  - Títulos altos: AR, SS, crioglobulinemias
  - Los títulos séricos no se correlacionan con la ACTIVIDAD
- Por turbidimetría , nefelometría(**no** permiten ver los isotipos) , Elisa.
- Electroquimioluminiscencia (Técnica rápida de alta E y S)
- **No debe ser usada para prueba de seguimiento**

## Crterios ACR-EULAR 2010

Población objetivo: pacientes que presentan	
1. Al menos una articulación con sinovitis	
2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad	
<b>Se requieren al menos 6/10 criterios para el diagnóstico</b>	
1 gran articulación	0
2 a 10 grandes articulaciones	1
1 a 3 pequeñas articulaciones (con o sin grandes artic.)	2
4 a 10 pequeñas articulaciones (con o sin grandes artic.)	3
10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
<b>Serología (al menos un resultado positivo)</b>	
FR negativo y ACPA negativo	0
FR o *ACPA positivo débil	2
FR o *ACPA positivo fuerte	3
Reactantes de fase aguda	
PCR y Eritrosedimentación normales	0
PCR o Eritrosedimentación anormales	1
Duración de los síntomas	
Menos de seis (6) semanas	0
Más de seis (6) semanas	1

• Anticuerpos péptido antiútrulina

# ACPA

- Son marcadores diagnósticos y de pronóstico
- Son Ig G alta afinidad. Alta especificidad 98 %
- Aparecen tempranamente
- Rápida progresión a AR en el 1º año de artritis indiferenciada
- Se asocian a mayor tasa de destrucción articular
- Relación con la patogenia

## Cofactores desencadenantes en la respuesta autoinmune en la AR

- **Predisposición genética**

- HLA-DRB1 (se 04-01)
- PTP N22
- TRAF1-c5
  
- IRF-5
- C-type lectin

Asoc a a-ccp Positivos

Más Agresiva

Asoc a a-ccp Negativos

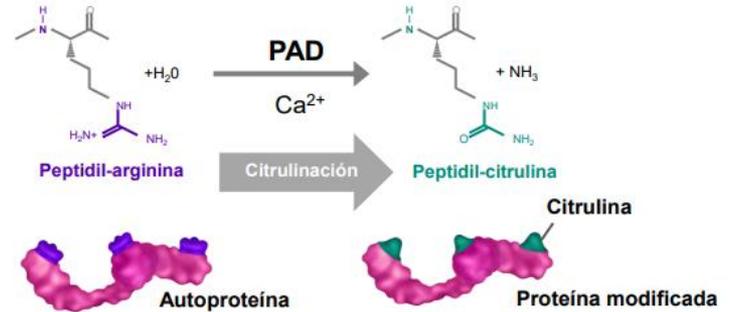
De evolución más leve

## Cofactores desencadenantes en la respuesta autoinmune en la AR

- **Factores Ambientales**

- El único factor independiente que gatilla la respuesta a la aparición de los autoanticuerpos fue el **tabaco**
- La cantidad de cigarrillos acumulados influenció en un peor pronóstico

**El Tabaquismo incrementa el riesgo de AR 20 veces**

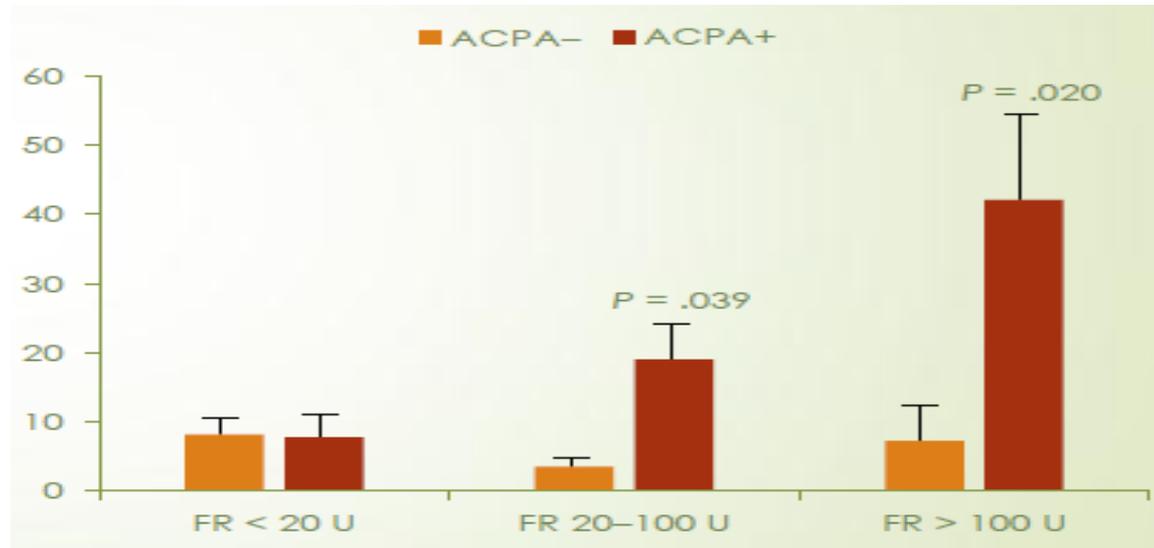


Los ACPA se evalúan con inmunoensayo ELISA anti-PCC (proteínas sintéticas patentadas) que miden la presencia de anticuerpos que se une a las proteínas

Sensibilidad :76%, especificidad :98% en pacientes con enfermedades distintas a la AR y del 99% en pacientes sanos

# Efecto aditivo de anticuerpos anti-proteína citrulinada y factor reumatoide sobre las erosiones óseas en pacientes con AR

Volumen de erosión  
acumulativo medio ( mm3)



Adaptado de Hecht C et al. Ann Rheum Dis 2015;

74 (12): 2151-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205428.



## Anticuerpos antinucleares o ANA ( *AntiNuclear Antibodies*)

- Son inmunoglobulinas dirigidas contra componentes autólogos del núcleo\* celular

**\*Comprende a componentes citoplasmáticos, mitóticos,  
Ac Hep2 IFI**

- ✓ Ácido desoxiribonucleico de cadena simple o doble (dsDNA)
- ✓ Histonas
- ✓ Centrómeros
- ✓ Proteínas integradas con el ácido ribonucleico (ARN)
- ✓ Antígenos nucleares extraíbles (ENAs) SM, RNP, SSA-Ro,SSB-La, Jo1, Topoisomerasa I

- Paciente remitido a la consulta por tener ANA positivos...Usted certifica que es

**¿ANA positivos = Enf. Autoinmune Sistémica?**

**LES?**

# Causas

## ANA e Infecciones

- Virales: HIV, HVC, HVB, Parvovirus B19, VEB
- Bacterianas: TBC, lepra, Salmonella
- Parasitarias

## ANA y Neoplasias

- Linfoproliferativas
- Ca pulmón, ovario, mama, melanoma, renal.

## ANA E. autoinmunes

### Enfermedades Autoinmunes sistémicas:

LES, EMTC, SS, AR, D-PM

### Enfermedades autoinmunes órgano específicas

Tiroiditis autoinmunes, HAI, miastenia gravis, CBP, Addison, PTI, vitiligo, DBT 1

### Otras Enfermedades inmunes sistémicas:

- EII, Esclerosis múltiple

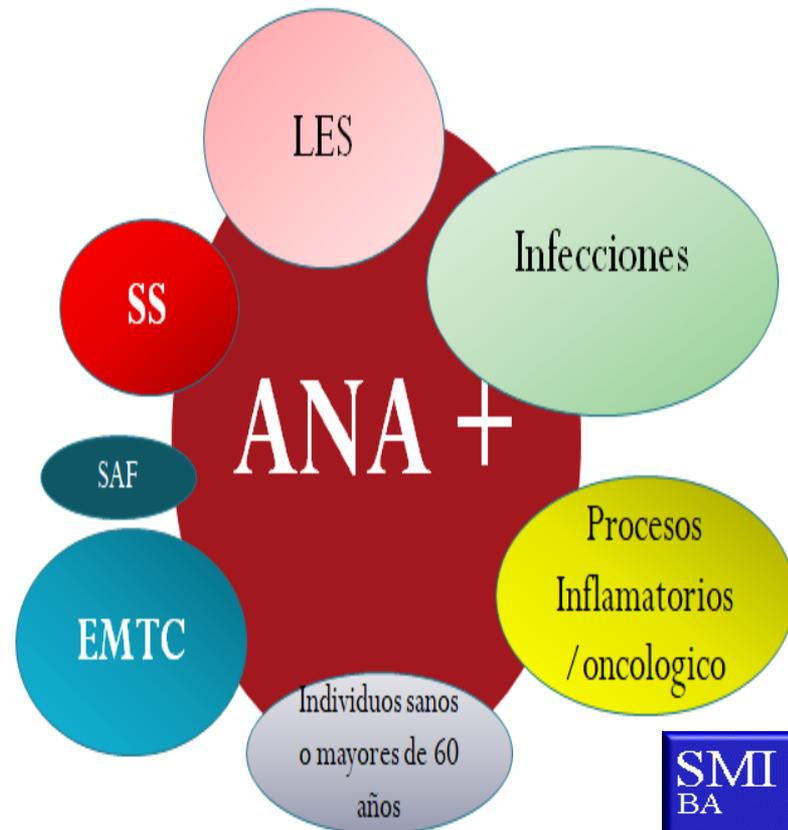
## ANA y otras eventualidades

- Cirrosis alcohólica
- Familiares de pacientes con enfermedad autoinmune
- Implante mamario de siliconas
- **Personas sanas. Mayores de 60 años**

## ANA y Fármacos

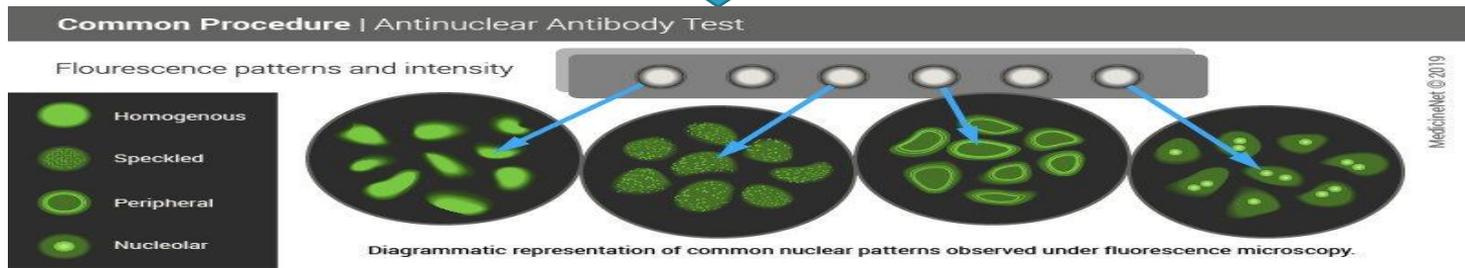
- Procainamida
- Propafenona
- Hidralazina
- Metildopa
- Sulfasalazina
- Clonidina
- Atenolol
- Isoniazida
- D-Penicilamina
- Nitrofurantoina
- Hidroclorotiazida
- Biológicos

Lupus-like  
Ac ANTI  
HISTONAS



# ¿Cuándo y como realizar el tamizaje de ANA?

## Screening ANA



ANA ANTIGENO ESPECIFICO

**ELISA**

Ds DNA, SM, RNP, JO1, Topoisomerasa 1(SCL -70), SS-A, SS-B

# Clínica sospechosa para determinación ANA



## • Manifestaciones Mucocutaneas

- ✓ Aftas orales/ genitales
- ✓ Esclerodactilia
- ✓ Ulceras digitales, Raynaud
- ✓ Fotosensibilidad
- ✓ Eritema malar
- ✓ Eritema heliotropo
- ✓ Purpura palpable
- ✓ Xerostomía



## • Manifestaciones oculares

- ✓ Queratoconjuntivitis seca
- ✓ Uveítis



## • Manifestaciones pulmonares

- ✓ Disnea por neumonitis intersticial
- ✓ Hipertensión pulmonar primaria



## • Serositis

## • Manifestaciones articulares:

- ✓ Artritis

# Laboratorio sugestivo de autoinmunidad para solicitud de ANA

- Leucopenia/ linfopenia/ neutropenia
- Anemia hemolítica/ API
- Plaquetopenia
- Elevación de VSG y/o PCR
- Sedimento urinario alterado (sedimento telescopado)
- Hipergamma policlonal en el proteinograma electroforético



# Que es importante al solicitar ANA

## • TITULO

Representa la concentración

No existe un valor característico para ninguna enfermedad , pero títulos altos suelen estar asociados a la existencia de EAS

# ANA títulos y enfermedades

- Distribución de las patologías que cursan con ANA positivos en función de los títulos obtenidos

**1/2560 ENF. MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO**

**1/1280 ESCLEROSIS SISTEMICA**

**1/320 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO  
SINDROME DE SJÖGREN**

**1/160 HEPATITIS AUTOINMUNE  
ARTRITIS REUMATOIDE  
DERMATO-POLIMIOSITIS**

**-TIROIDITIS**

**1/80 NEOPLASIAS  
INFECCIONES - VIH**

**1/40 25% INDIVIDUOS SANOS**

**ANA:** VALORES PERSONAS SANAS

1/40 20 – 30% (\*)

1/80 10 – 15%

1/160 5%

1/320 3%

\* valores encontrados principalmente en pacientes de edad avanzada y comorbilidades

Tiene interés el patrón ANA IFI Hep 2

❖ Puede **sugerir** la patología que causa el desequilibrio

- Recordar que un mismo anticuerpo puede presentarse con diferentes patrones en función del número de diluciones realizadas

**LOS PATRONES VARIAN CON LA DILUCION!!!  
LOS CRITERIOS DE CLASIFICACION NO  
ESPECIFICAN PATRON DE IFI !!!**

# Nomenclatura estandarizada

[www.anapatterns.org](http://www.anapatterns.org)

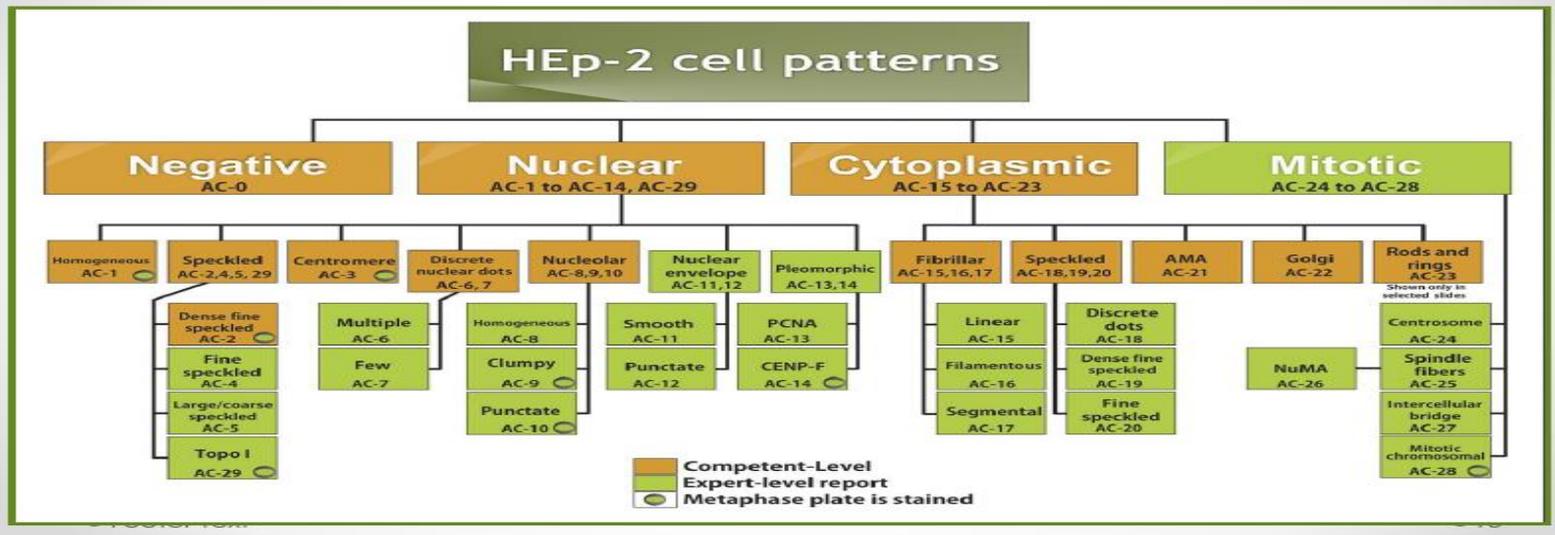


Crivinel and Edward K.L. Chan, on behalf of the Executive Committee of ICAP<sup>®</sup>  
**International consensus on antinuclear antibody patterns: definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I**

Manfred Herold<sup>®</sup>

**consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015**

Edward K. L. Chan<sup>1</sup>, Jan Damoiseaux<sup>2</sup>, Orlando Gabriel Carballo<sup>3,4</sup>, Karsten Conrad<sup>5</sup>, Wilson de Melo Crivinel<sup>6</sup>, Paulo Luis Carvalho<sup>7</sup>, Francisco Antonio<sup>8</sup>, Marvin J. Fritzler<sup>9</sup>, Ignacio Garcia-De La Torre<sup>10</sup>, Manfred Herold<sup>11</sup>, Tsunenyo Mimori<sup>12,13</sup>, Minoru Satoh<sup>14</sup>, Carlos A. von Mühlent<sup>15</sup> and Luis E. C. Andrade<sup>16,17</sup>



Front Immunol 2015 6:412.  
 Clin Chem Lab Med 2018; 56(10): 1783–1788  
 Clin Chem Lab Med 2018; 56(10): 1799–1802

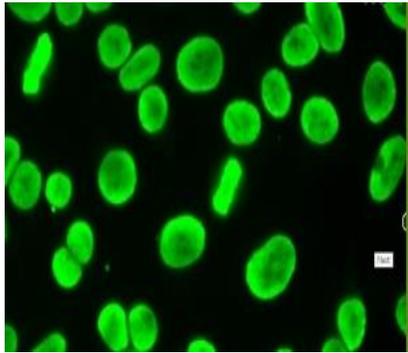


# ● INTERPRETACION

## ANA

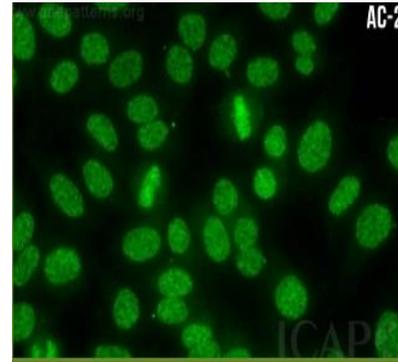


## AC-1 Nuclear Homogéneo



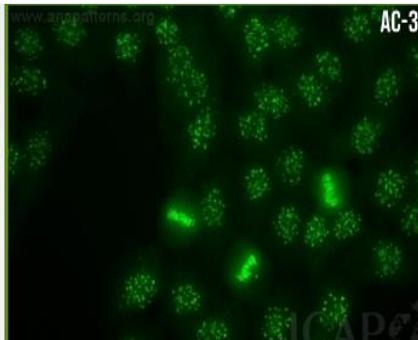
Antígenos asociados
dsDNA Histonas Nucleosomas
Enfermedades asociadas
LES LES inducido por fármacos Artritis idiopática juvenil

## AC-2 Nuclear Moteado Fino Denso



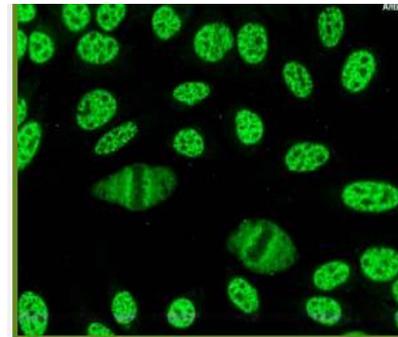
Antígenos asociados
DFS70 / LEDGF (Factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino y/o coactivador de transcripción del ADN p75, cofactor en la replicación del VIH)
Enfermedades asociadas
Raro en EAS

## AC -3 Nuclear Centromérico



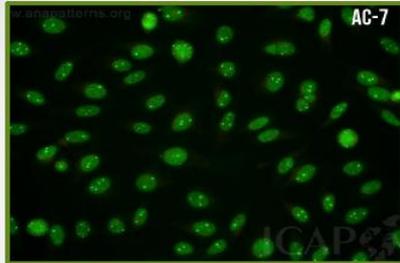
Antígenos asociados
Proteínas del centrómero: Cenp B, Cenp A y CenpC
Enfermedades asociadas
Esclerosis sistémica cutánea limitada Colangitis biliar primaria

## AC-4 Nuclear Moteado Fino y AC-5 Moteado Grueso



Antígenos asociados	
<b>Mot. Fino:</b> SSA-Ro SSB-La Mi-2 TIF-1γ TIF-1β Ku	<b>Mot. Grueso:</b> hnRNP U1-RNP Sm RNA polimerasa III
Enfermedades asociadas	
Síndrome Sjögren LES Dermatomiositis Solapamiento DM/ES	EMTC LES ES

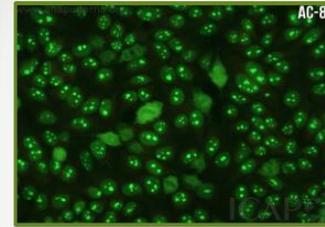
# AC-6 y AC-7 Nuclear Puntos Discretos(DOT)



AC-7 Pocos puntos:  
Cuerpos de Cajal, Cuerpo condensado (coiled body)

Antígenos asociados	
<b>Pocos puntos (2-5) (AC-7):</b> p80-coilina SMN (Survival Motor Neuron)	<b>Múltiples puntos (6-20) (AC-6):</b> Sp-100 proteínas PML MJ/NXP-2
Enfermedades asociadas	
SS LES PM <b>Individuos asintomáticos</b>	<b>CBP</b> EAS Dermatomiositis

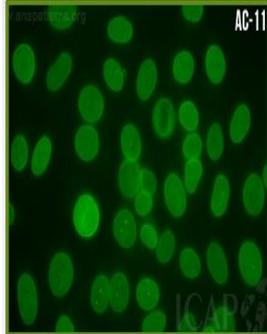
# Ac -8, AC-9 y AC 10 Nuclear Nucleolar



AC-8: Homogéneo  
AC-9: Grumoso  
AC-10: Moteado

Antígenos asociados		
<b>AC-8:</b> PM/Scl-75 PM/Scl-100 Th/To B23/nucleofosmina nucleolina No55/SC65	<b>AC-9:</b> Fibrilarina (U3-snRNP)	<b>AC-10:</b> ARN polimerasa I NOR-90
Enfermedades asociadas		
ES Solapamiento ES/PM	ES	ES SS

# AC 11 y AC 12 Membrana Nuclear



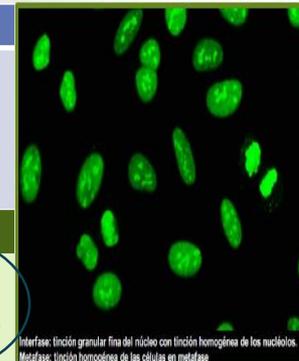
Antígenos asociados	
<b>Lisa (AC-11):</b> Láminas A,B y C y/o proteínas asociadas	<b>Porosa (AC-12):</b> Proteínas del poro nuclear gp210
Enfermedades asociadas	
LES SS artritis seronegativa	CBP

# AC -13 y AC 14 Nuclear Pleomórfico



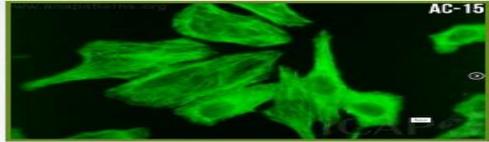
Antígenos asociados	
<b>PCNA (AC-13):</b> Antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA)	<b>CENP-F (AC-14):</b> Proteína del centrómero F (CENP-F) (MSA-3, NSp-II)
Enfermedades asociadas	
LES (2-10%) Otras enfermedades	<b>Cáncer (mama, pulmón, LNH)</b> Otras enfermedades

# AC-29 Nuclear Topo I



Antígenos asociados
Topoisomerasa I/Scl70
Enfermedades asociadas
ES difusa (70%) ES limitada (13%)

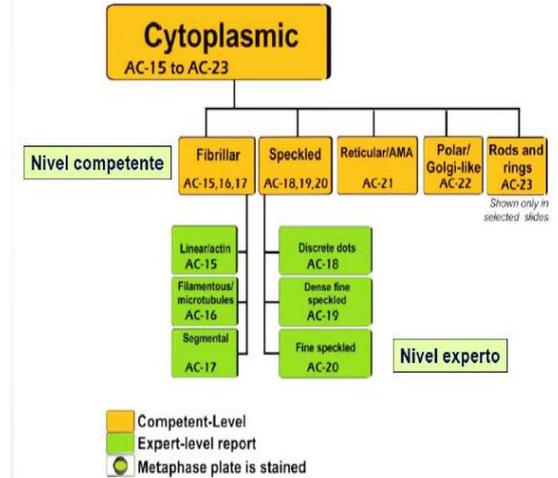
# AC-15, AC-16 y AC-17 Citoplasmático Fibrilar



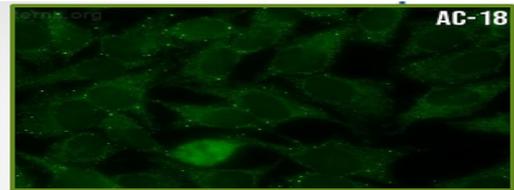
AC-15: Lineal  
AC-16: Filamentoso  
AC-17: Segmentado

AC-15: Lineal (Actina)  
= ASMA  
(anti-músculo liso)

Antígenos asociados		
<b>AC-15:</b> Actina miosina no muscular	<b>AC-16:</b> Vimentina Citoqueratina Tropomiosina	<b>AC-17:</b> Actina alfa vinculina
Enfermedades asociadas		
HAI HCA Cirrosis Hep. CBP Miastenia G. EII HD (larga duración)	Enf. Infecciosas/ inflamatorias HD (l.d.) Enf. hepática alcohol EAS Sujetos sanos	Miastenia G. EII



# AC-18, AC-19 y AC-20 Citoplasmático Moteado



AC-18: Puntos discretos  
AC-19: Fino Denso y Homogéneo  
AC-20: Fino

Antígenos asociados		
<b>AC-18:</b> Cuerpos glicina-triptófano (GWB)	<b>AC-19:</b> PL-7 PL-12 Proteína P ribosomal	<b>AC-20:</b> Jo-1/ Histidil ARNt sintetasa
Enfermedades asociadas		
CBP EAS Enf. neurológicas autoinmunes	Síndrome antisintetasa PM/DM LES LES neuropsiquiátrico (*)	Síndrome antisintetasa PM/DM ES limitada

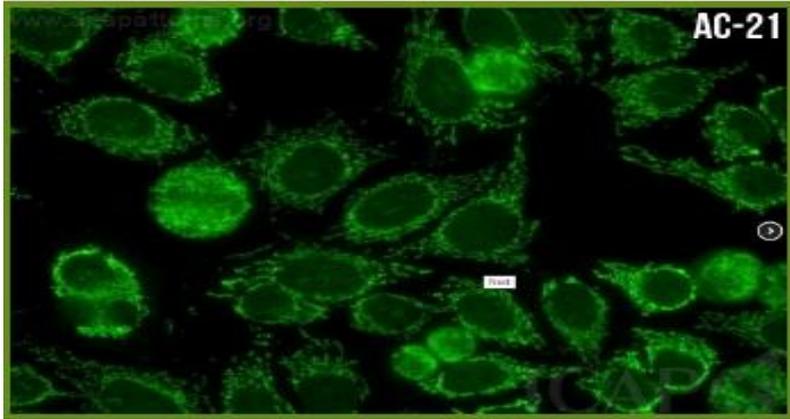
\*Proteína P ribosomal

Antígeno	Anticuerpo antisintetasa
Histidil-ARNt sintetasa	Jo-1
Threonil-ARNt	PL-7
Alanil-ARNt	PL-12
Isoleucil-ARNt	OJ
Glicil-ARNt	EJ

Miositis  
Artritis  
Fiebre  
Raynaud  
EPI  
Manos de mecánico



# AC-21 Citoplasmático Reticular tipo "AMA"



**Antígenos asociados**

- Piruvato DHasa E2 (PDC-E2) (M2)
- Cadena ramificada complejo E2
- 2-oxoglutarato DHasa E2
- Subunidad E1 del PDC /proteína X

**Enfermedades asociadas**

**CBP**

ES (43%)

Raro en EAS

## CBP

	Pre	Asintomático	Sintomático	Fin
AMA, Gp210, Sp100	Positivo			
FA	Normal	Elevada		
Bilirrubina	Normal			Elevada
Síntomas			Prurito Astenia	A E
Histología	Desde la lesión ductal a la cirrosis			
Años		6	10	20

A, ascitis; AMA, anticuerpos antimitocondriales; FA: Fosfatsa alcalina E, encefalopatía; Fin, Etapa terminal

# Patrones de ANA

Condiciones asociadas a ANA positivo por IFI

Enfermedad	Frecuencia ANA por IFI
✓ Lupus eritematosos sistémico	✓ 95-100%
Esclerosis sistémica	60-80%
Síndrome de Sjogren	40-70%
Artritis Reumatoide	30-50%
DM-Polimiositis	30-80%
Artritis Crónica Juvenil	20-50%
Fenómeno de Raynaud	20-60%
✓ Lupus inducido por drogas	✓ 100%
✓ EMTC	✓ 100%
✓ Hepatopatía autoinmune	✓ 90-100%

**ANA +**



ARTRITIS REUMATOIDE,  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO,  
ESCLERODERMIA, SJÖGREN,  
DERMATOMIOSITIS, EMTC.

**ANA -**



ARTRITIS REUMATOIDE,  
SAF, VASCULITIS ANCA,  
CRIOGLOBULINEMIA,  
BEHÇET, SARCOIDOSIS

Patrón	Auto Ac	Enfermedad
Homogéneo	Anti DNA	LES
Homogéneo	Anti histonas	LES x fármacos
Moteado	Ku	Solapamiento PM/ES
Moteado	Mi2	DM
Moteado	SSA-Ro .SSB-La	SS.Fotosens.L neo. BC
Moteado	Anti U1-RNP	EMTC
Nucleolar	PM/Scl	Esclerosis sistémica
Centrómero	CENP-A,CENP-B, CENP-C	Esclerosis sistémica limitada.Raynauld CBP
Citoplasmático	Jo1, Pl7. Pl12, SRP	Síndrome antisintetasa

# Errores frecuentes

## Choosing Wisely: The American College of Rheumatology's Top 5 List of Things Physicians and Patients Should Question

JINOOS YAZDANY,<sup>1</sup> GABRIELA SCHMIDT,<sup>1</sup>  
EDWARD YELIN,<sup>1</sup> JENNIFER BARTON,<sup>1</sup>  
LIANNE S. GENSLER,<sup>1</sup> VICTORIA KELLY,<sup>1</sup>  
THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

*The Open Rheumatology Journal*, 2015, 9, S2-S7

[Open Access](#)

## Applying Choosing Wisely: Antinuclear Antibody (ANA) and Subserology Testing in a Safety Net Hospital System

Lisa Anne Davis<sup>\*1,2</sup>, Barbara Goldstein<sup>1,2,3</sup>, Vivian Tran<sup>1,2</sup>, Angela Keniston<sup>1</sup>, Jinoos Yazdany<sup>4</sup>, Joel Hirsh<sup>1,2</sup>, Amy Storfa<sup>1</sup> and JoAnn Zell<sup>1,2,3</sup>

- Tener un ANA negativo predice con alta probabilidad que los ENAs serán negativos( SM, RNP, SSA-Ro,SSB-La, Jo1, Topoisomerasa I)
- Excepción SSA- Ro y Jo 1

# Paciente con ANA positivos



PERO TIENE BAJA SOSPECHA DE  
ENFERMEDAD AUTOINMUNE

**QUIEN LE PIDIO LOS ANA!!!!????**

## ¿Cómo seguir?

# ANA en personas sanas

- Hallazgo casual en donantes de sangre o solicitudes poco claras de orientación diagnóstica

**ACONSEJAR EVITAR:** exposición solar,  
tabaco y anticonceptivos orales.

Bagnasco M. The management of the patient with unexpected autoantibody positivity. *Autoimm Rev* 2007; 6: 347-353.



## VER PATRON

Realizar anamnesis dirigida en búsqueda de manifestaciones de autoinmunidad

Analizar otras alteraciones de laboratorio general



Seguimiento Clínico

Repetir en 6 meses

# ANA Y DIAGNOSTICO

## **ANA:**

**UTILIDAD SOLO AL DIAGNOSTICO**

**NO SOLICITAR ANA PARA VALORAR  
ACTIVIDAD DE UNA ENF. AUTOINMUNE**

*Tozzoli R. Laboratory Guidelines for Autoantibody Testing. Am J Clin Pathol 2002; 117:316*

# ANA . Criterios de clasificación

**LES (2018)**

**ANA +**

(COMO PARTE DE CRITERIO  
DE CLASIFICACION)

**SJÖGREN (2012)**

**ESCLEROSIS  
SISTEMICA (2013)**

# Criterios LES ACR/EULAR 2018

- Partir de ANA 1/80

Dominio Clínico	Peso	Dominio Inmunológico	Peso
Constitucional 38 °C	2	Ac antifosfolipidos	
Cutáneo Alopecia Ulceras orales	2 2 2	Anticardiolipina IG >40 GPL O Anti B2 Glicop I Ig G > 40 GPL Anticoagulante lúpico positivo	2
Neurológico Delirio Psicosis Convulsiones	2 3 5	Disminución de C3 o C4 Disminución de C3 y C4	3 4
Serositis Derrame pleural o pericardio Pericarditis aguda	5 6	AC específicos	
Hematológico Leucopenia <4000 Plaquetopenia Anemia hemolítica	3 4 4	Anti DNA Anti SM	6 6
Renal Proteinuria >0,5 g/24h NL II o V NFL III o IV	4 8 10		

**ESTABLECEN TITULO PERO NO PATRÓN**

≥ 10  
Lupus  
Eritematoso  
Sistémico



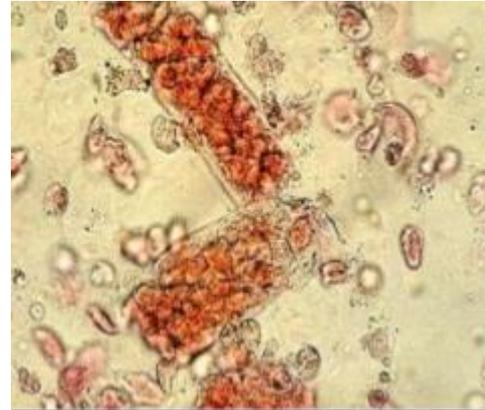
# Autoanticuerpos y LES

- ANA alta sensibilidad : casi todos los pacientes con LES presentan ANA
- Alto VPN. ANA negativo casi descarta LES
- Solo un 3% de LES tiene ANA negativo: anti-SSA-RO
- Los anti-dsDNA y anti-Sm solo en LES
- Los anti-ds DNA están relacionados con la actividad de la enfermedad

Antígeno	*	Asociación clínica	Prevalencia
dsDNA	✓	LES. Correlación con actividad y afectación renal	40-70
Sm	✓	LES	5-20
Nucleosoma		LES. Correlación con actividad y afectación renal	55-70
Histona		LES, Lupus por fármacos, AR y ES	>95
SS-A/Ro60		LES, Lupus cutáneo subagudo y L. neonatal. SS.	20-40
SS-B/La		LES, Lupus cutáneo subagudo y L. neonatal. SS.	10-20
U1-RNP		Lupus asociado a Sm. Diagnóstico EMTC.	30-40
Fosfolípidos	✓	Asociados a trombosis, abortos y trombocitopenia	30-40
Ribosomal P		Lupus con psicosis y/o depresión. Alta especificidad	10-30
PCNA		LES	2-10
Ku		LES. PM. ES.	10-30
C1q		Nefritis lúpica. Valor pronóstico.	20-60
* Criterio de clasificación			

# Marcadores de actividad en LES

- Hemograma
- Orina completa –sedimento
- Complemento total. C3 – C4
- VSG
- DNA



# Ac RNP

- 25-50 % en LES
- A títulos altos 1 / 1600 EMTC : 100 %
- Raynaud , edema de manos, leucopenia

# Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

## ANCA

- 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:

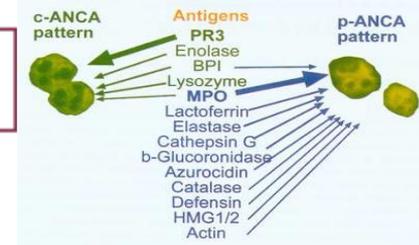
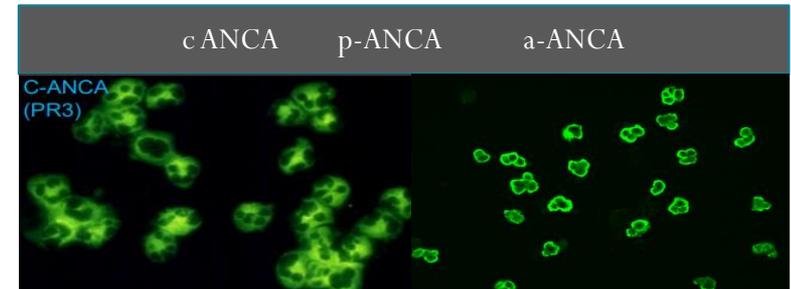
### **Patrón citoplasmático (C-ANCA)**

### **Perinuclear (P-ANCA)**

### **Mixtos o atípicos (A-ANCA)**

- Mediante ELISA se puede identificar (especificidad Ag) Ac:  
AC anti-PR3 (antiproteínasa 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)



a-ANCA pattern  
Lactoferrina (Ac en AR con vasculitis)  
Cathepsina G (asociada a EII).

# Cuando solicitarlo ? Vasculitis ANCA



## Vasos grandes

- Claudicación de extremidades
- Diferencia de presión en miembros
- Ausencia de pulsos
- Soplos
- Ps de la visión



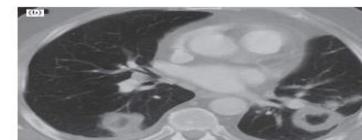
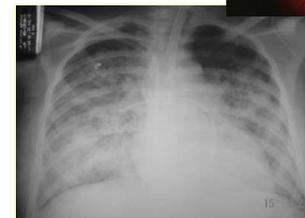
## Vasos medianos

- Nódulos cutáneos
- Ulceras
- Livedo reticularis
- Gangrena digital
- Mononeuritis múltiple
- Microaneurismas

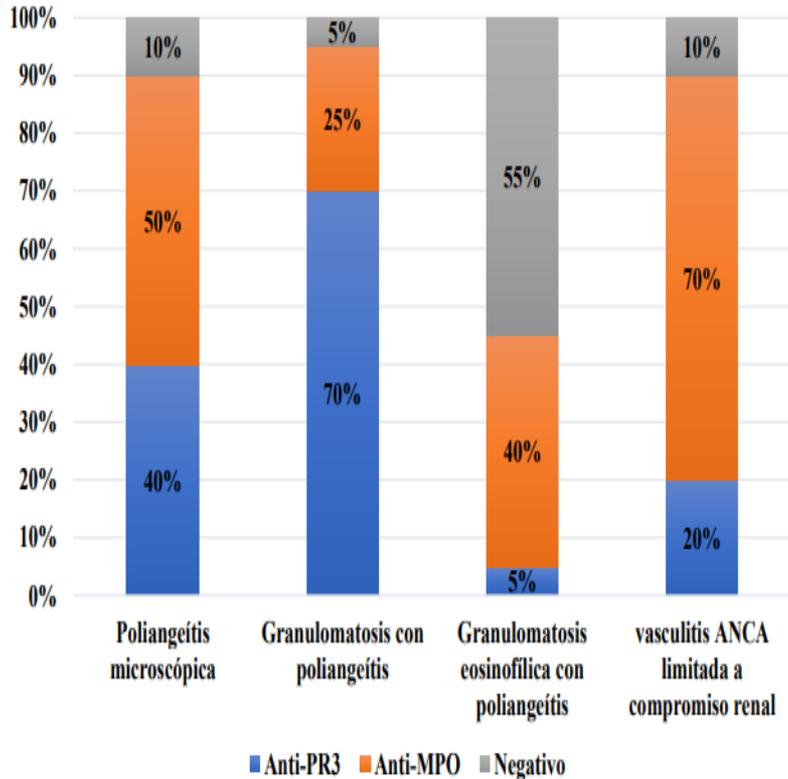


## Vasos pequeños

- Purpura palpable
- GMN
- Hemorragia pulmonar
- Hemorragia en astillas
- Granulomas en tejidos
- Compromiso ocular epiescleritis-uveítis

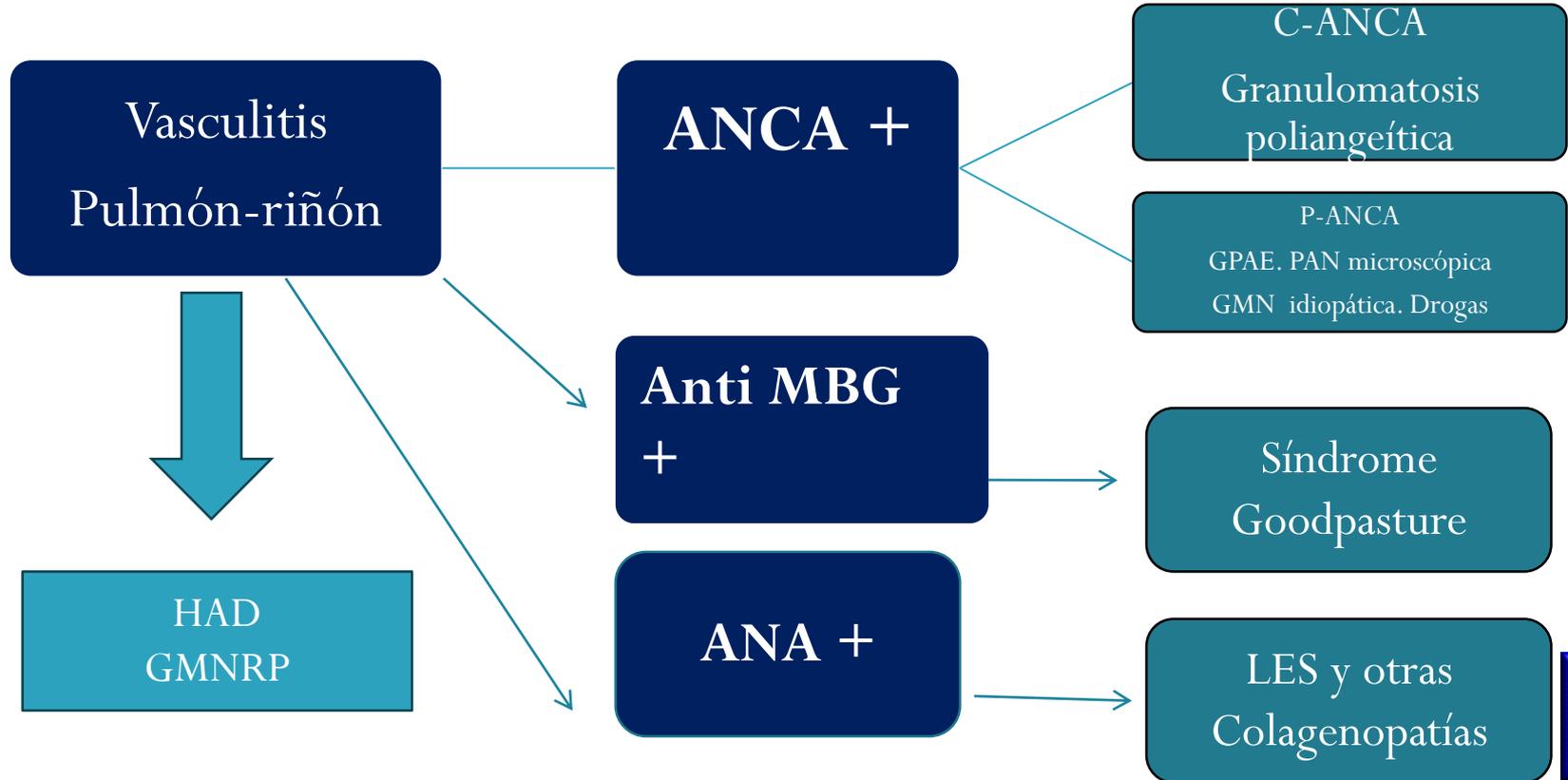


# Prevalencia de Anca



	C ANCA (antiPR3)	P ANCA - A ANCA	Anti MPO
Granulom c/ poliangitis	50-90	1-30	17-58
PAN microscópica	15-50	50-80	23-58
Gn necrotizante	15-50	45-70	64-80
Colangitis esclerosante	2-25	26-86	20-50
GPE	2-25	50-70	70-80
Vasculitis inducida	<10	<10	<5
Otras vasculitis	<5	<5	<5
LES	<5	7-50	<5
Lupus por fármacos	<5	45-50	<5
AR	<5	10-50	<5
Sjogren	<5	5-10	<5
Colitis Ulcerosa	<5	40-75	<5
Enferm. de Crohn	<5	7-40	<5
HAI	<5	30-70	<5
Infecciones	<5	<5	<5
Individuos sanos	2	6	4

## Orientación diagnóstica en vasculitis pulmón -riñón



# AAF Anticuerpos antifosfolípidos

- Dirigidos contra fosfolípidos aniónicos de la membrana celular.

+ Ac anticardiolipinas  
+ Ac anti B2 Glicoproteína I } ELISA

+ Anticoagulante lúpico. → Ensayos de coagulación

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

Trombosis vasculares  
Patología Obstétrica  
Engrosamientos valvulares  
Plaquetopenia

Tabla 1. Antígenos que generan anticuerpos antifosfolípidos

• Cardiolipina	• Precalcreína
• Monolisocardiolipina	• Quinínogeno de alto y bajo peso molecular
• Fosfatidil serina	• Proteína S
• Fosfatidil etanolamina	• Proteína C
• Ácido liso(bis)fosfatídico	• Proteína Z
• Fosfatidil inositol	• Factor tisular
• β2 glicoproteína I	• Inhibidor de la vía del factor tisular
• Glicoproteína IIb/IIIa, Ib/IX y IV	• Activador tisular del plasminógeno
• Anexina II y V	• Factor activador de plaquetas
• Protrombina	• Heparan sulfato
• Trombomodulina	• Lipoproteína de baja densidad oxidada
• Trombina	• Lipoproteína de alta densidad
• Antitrombina III	• Apolipoproteína A-I
• Plasmina	• CD40, CD40L y CD36
• α2-antiplasmina	• Receptor endotelial de proteína C
• Factor XII y VII/VIII	• Vimentina

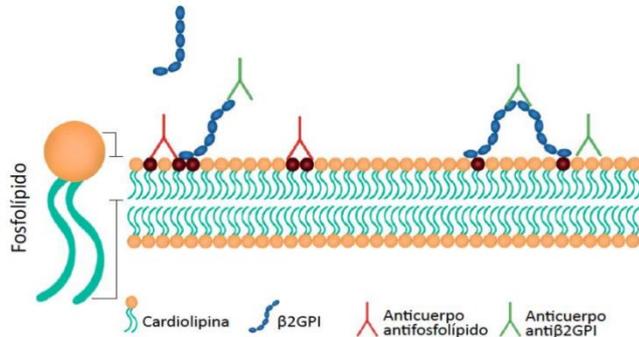


Figura 1. Fosfolípidos y anticuerpos antifosfolípidos.

## Anticuerpos y Primera Trombosis

Estudio	Riesgo Relativo (95%IC)
Anticoagulante Lúpico	3.6 (1.2 - 10.9)
AC Anti-β2GPI	2.4 (1.3 - 4.2)
AC Anti-Protrombina	1.4 (1.0 - 2.1)
Anticoagulante Lúpico + Anti-β2GPI o Anti-Protrombina	10.1 (1.3 - 79.8)

De Croot, De Laat, et al. Blood, 2006; 108: 1040-6

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.

# Crioglobulinas

## Crioglobulinemias



Tipo	Composición	Porcentaje
I	Inmunoglobulinas monoclonales aisladas	10-15%
II	Inmunocomplejos formados por IgM monoclonal	50-60%
III	Inmunocomplejos formados por IgM policlonal	25-30%

Enfermedad Waldstrom  
Mieloma  
LLC

Sind. Linfoproliferativos  
Conectivopatías  
Idiopáticas  
Infecciones VHC

Conectivopatías  
Infecciones : VHC, HIV  
Idiopáticas



- Cutáneas:** púrpura palpable, úlceras MI, síndrome de Raynaud, acrocianosis, necrosis digital
- Articulares:** Artritis- artralgiás
- SN:** Mononeuritis- polineuritis sensitivo-motora. ACV, convulsiones
- Renales:** GMN Membranoproliferativa



# ECV y enfermedades autoinmunes



**ECV principal causa de muerte en el mundo(IAM-Stroke)**

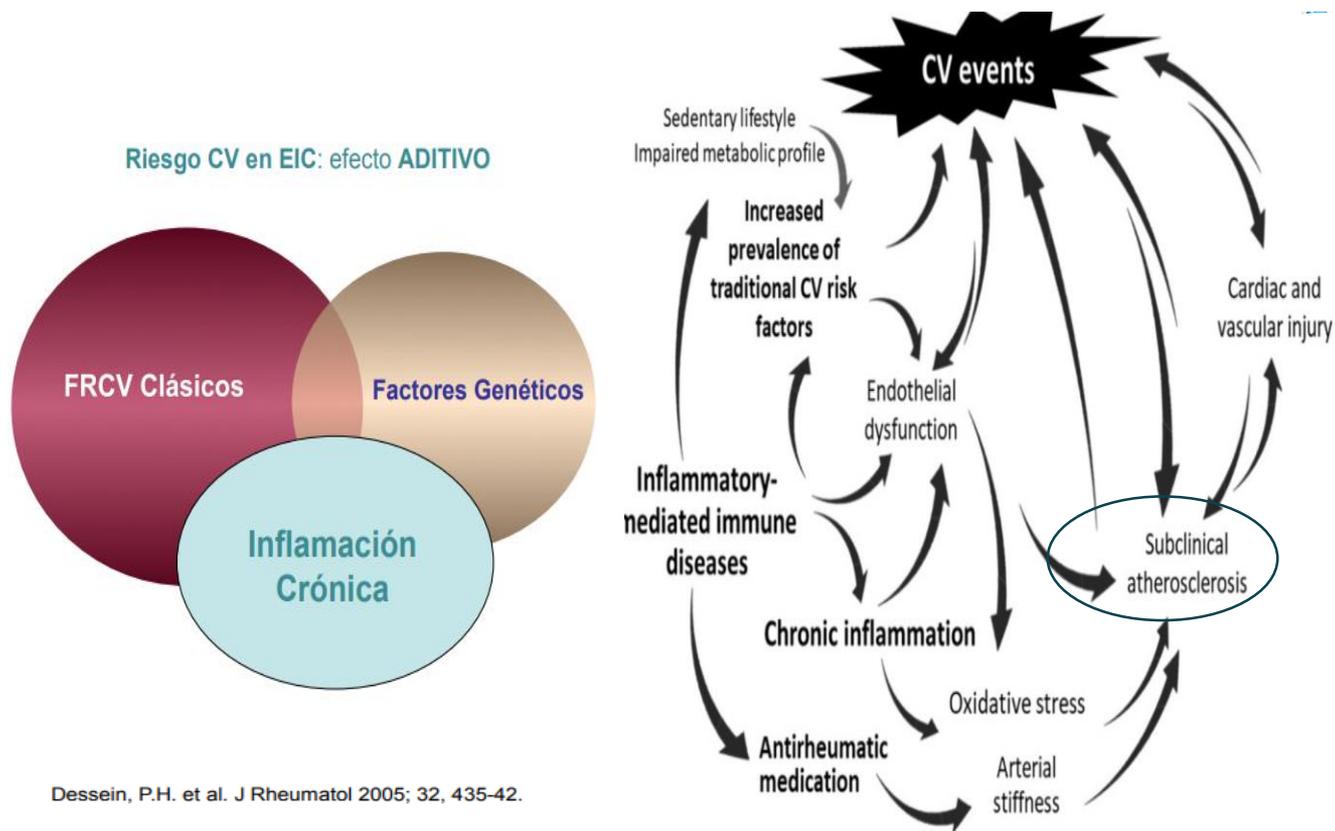
**2023: 20,5 millones de muertes en el mundo. Cada 17 seg se registra una muerte cardiaca**

**25 millones/año 2025**

Los pacientes con enfermedad autoinmune tienen aproximadamente 1,5-3,5 veces más riesgo de desarrollar una ECV en comparación con pacientes sanos.

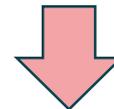
Enfermedades autoinmunes afectan al 4 -10 % de la población mundial con aumento de la morbilidad a edades más tempranas

# La triada cardiovascular en el paciente autoinmune



- Causas inherentes a la propia enfermedad
- Fármacos utilizados

▪ Estado inflamatorio crónico



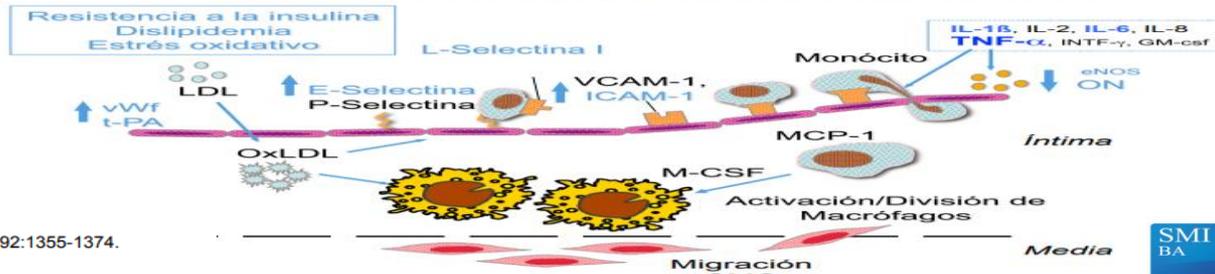
ateroesclerosis acelerada

# Proceso proinflamatorio relacionado con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica



Gibbons GH, Clin Cardiol 20 (1997)

## Aterosclerosis Acelerada en EIC



# Riesgo cardiometabólico en enfermedades autoinmunes

Sharon Valladares, Jennifer Tricallotis, Daniel Freire, Harold Alexander

**Tabla 1.** Citocinas proinflamatorias y su relación con ECV en AR.<sup>7,9</sup>

Citocina proinflamatoria	Efecto en AR
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )	Resistencia a la insulina
TNF- $\alpha$ , la interleucina-6 (IL-6) y la IL-17	Inflamación articular
IL-6	Acelera la aterosclerosis
Factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP	Altera la función endotelial y otros factores de riesgo de ECV.
Proteína C reactiva (PCR)	Daño endotelial: inhibición del óxido nítrico, aumento de endotelina-1.

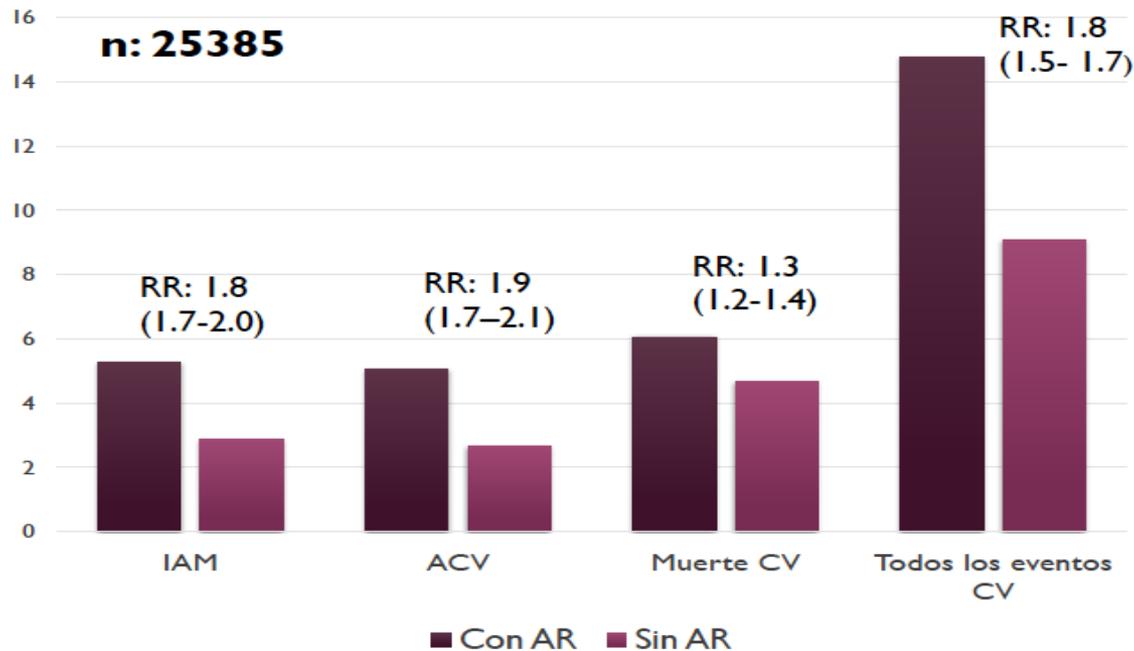
**Tabla 2.** Factores de Riesgo para enfermedad cardiovascular en LES.<sup>29</sup>

N	Factor	Causa principal	Resultado Inflamatorio	Resultado Cardiovascular
1	Genético	Presencia de Alelo IL19, rs17581834	Niveles elevados de IL-10 circulante y de anticuerpos monoclonales.	Mayor riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.
2	Endotelial	Activación anormal de células endoteliales (daño a varios niveles)	Aumento en liberación de citocinas proinflamatorias: TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12 (descritas en tabla 3)	Estimulan la producción de LDL oxidadas.
3	Inmune	Activación de las células dendríticas, monocitos/macrófagos y células granulosas	Producción aumentada de IFN-1	Agotamiento de las células endoteliales progenitoras y la disfunción endotelial en el LES. Favorece además la trombosis y la reparación vascular anormal.

**Tabla 3.** Citocinas y su efecto cardiovascular en LES.<sup>10,29,36,38</sup>

Citocina	Efecto en LES
IFN -1	Daño endotelial, formación de placa ateromatosa
Anticuerpos anti-dsDNA	Daño endotelial, dislipidemia pro-aterogénica y aterosclerosis prematura
Anticuerpos anti-células endoteliales	Daño endotelial
Trampas extracelulares de neutrófilos (NET)	Daño endotelial, formación de coágulos
Anticuerpos antifosfolípidos	Aterosclerosis, desarrollo de trombosis vascular y ECV
Anticuerpos contra el HDL y Apo A-1	Alteran los niveles de los triglicéridos
Anticuerpos anti-Ro	Disfunción de EPC/CAC
Anticuerpos anti- nucleares (ANA)	Formación de placas ateromatosas
Anticuerpos contra el LDL	

## Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis

[D H Solomon](#), [N J Goodson](#), [J N Katz](#), [M E Weinblatt](#), [J Avorn](#), [S Setoguchi](#), [C Canning](#), and [S Schneeweiss](#)[▶ Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [PMC Disclaimer](#)

RIESGO DE  
IAM, ACV Y  
MUERTE  
SÚBITA

# ACPA y mortalidad CV

## La positividad anti-CCP aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica y muerte<sup>1</sup>

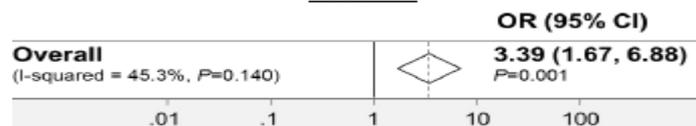
	Anti-CCP positivo <sup>a</sup> n = 672 (%)	Anti-CCP negativo n = 265 (%)	OR <sup>b</sup> (IC 95%)	P
Insuficiencia cardíaca	49 (7.2)	17 (6.4)	NS	
<b>Cardiopatía isquémica</b>	44 (6.5)	7 (2.6)	<b>2.58</b> (1.17–5.65)	<0.025
Accidente cerebrovascular	30 (4.4)	9 (3.3)	NS	
Trombosis	35 (5.2)	9 (3.3)	NS	
<b>Muerte</b>	75 (11.2)	18 (6.8)	<b>1.72</b> (1.01–2.91)	<0.05

<sup>a</sup>>25 unidades/ml

<sup>b</sup>Análisis de regresión logística bivariable

CCP = péptido citrulinado cíclico; NS = no significativo; OR = Odds Ratio.

## Metaanálisis de la asociación de fibrosis pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar intersticial con positividad para ACPA<sup>2</sup>



### Citrulinización

- ❖ Placa aterosclerótica
- ❖ Miocardio
- ❖ Nódulo reumatoide
- ❖ En pulmón asociado a EPI

# Monitoreo

- PCR ultrasensible
- Perfil lipídico
- Perfil glucémico
- Búsqueda de ateromatosis subclínica: eco Doppler vasos de cuello en búsqueda de placas ateromatosas – Score calcio coronario . ITB

# A recordar

- FR: 20% de negatividad. Positivo en individuos sanos, infecciones, neoplasias y otras enfermedades autoinmunes.
- ACPA altamente específicos, asociados a mayor destrucción articular
- ANAs: **Solicitarlo solo** ante sospecha clínica, ya que de forma aislada pierden su valor predictivo
- ANCA: solicitarlo en sospecha de vasculitis pequeño vaso. EII, Colangitis esclerosante
- AAF : Solicitar los 3 (AL, Anti cardiolipinas, B2 Glicoproteína I), repetirlos a las 12 semanas
- Realizar monitoreo de Riesgo CV

● *Muchas Gracias*



Sociedad de  
**MEDICINA INTERNA**  
de Buenos Aires