

M. Santamaría Moreno¹
E. Chimenos Küstner²
J. López López³

Serología reumática

- 1 Odontólogo, Profesor Asociado de Odontología Integrada de Adultos
 - 2 Médico Estomatólogo, Profesor Titular y Director del Diploma de Medicina Bucal
 - 3 Médico Estomatólogo, Profesor Titular y Codirector del Diploma de Medicina Bucal
- Facultad de Odontología
Universidad de Barcelona

Correspondencia:

Dr. E. Chimenos Küstner
Vía Augusta 124, 1º 3ª
08006 Barcelona

RESUMEN

Las enfermedades reumáticas constituyen uno de los grupos patológicos más frecuentes que afectan a los humanos. Debido a su extenso campo, la incapacidad funcional que ocasionan, la posible implicación de la articulación temporomandibular, junto a las manifestaciones detectables en la mucosa bucal, justifican su conocimiento por parte del odontólogo. El propósito de este trabajo es detallar las principales pruebas complementarias de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de las enfermedades reumáticas y su aplicación clínica, de mayor utilidad en el ámbito de la Odontología.

PALABRAS CLAVE

Pruebas diagnósticas; Inmunología; Sistema HLA; Microbiología.

ABSTRACT

Rheumatic diseases constitute one of the more prevalent diseases that affect human being. Dentist should be adequately knowledgeable about this group of diseases, due to its extensive field, the possible implication of the temporal-mandibular joint and the manifestations of rheumatic diseases in the oral mucosa. The purpose of this paper is to review the complementary laboratory tests that may be useful to the dentist, for the diagnosis of rheumatic diseases and their clinical significance.

KEY WORDS

Diagnosis tests; Immunology; HLA-complex; Microbiology.

INTRODUCCIÓN

La reumatología es la especialidad que estudia, diagnostica y trata la patología médica del aparato locomotor y las enfermedades del tejido conectivo. En España un 29,4% de la población afirma padecer o haber padecido una enfermedad reumática, entre las que destacan la artrosis y el dolor lumbar y/o cervical. Además, son la principal causa de concesión de pensiones anticipadas por enfermedad y representan un elevado coste para la sanidad pública española; en 1989 los gastos económicos se calculó que habían sobrepasado los 600 mil millones de pesetas⁽¹⁾.

La Sociedad Española de Reumatología clasifica las enfermedades reumáticas en 12 grupos⁽²⁾:

1. Enfermedades inflamatorias del tejido conectivo
2. Espondiloartropatías inflamatorias.
3. Artritis crónica juvenil.
4. Artritis microcristalinas.
5. Enfermedades infecciosas musculoesqueléticas.
6. Procesos tumorales con afectación osteoarticular.
7. Manifestaciones musculoesqueléticas de otros órganos o sistemas.
8. Artrosis.
9. Patología regional.
10. Enfermedades óseas.
11. Enfermedades genéticas y hereditarias con afectación musculoesquelética.
12. Miscelánea (se incluye la fibromialgia).

Los criterios para la clasificación de las enfermedades reumáticas han sido realizados para la unificación de publicaciones, ensayos terapéuticos y otros estudios de investigación, aunque muchas veces son utilizados para el diagnóstico de pacientes individuales. En enfermedades de etiología desconocida y sin una prueba diagnóstica definitiva, las definiciones se basan en las características del cuadro típico presentes en grupos de pacientes⁽³⁾.

La evaluación analítica constituye una ayuda eficaz en los pacientes con enfermedades reumáticas. La analítica es útil para corroborar o excluir un diagnóstico, facilitar el seguimiento de una enfermedad, determinar la afectación de otros órganos o para valorar la efi-

cacia de un tratamiento. Existen muchas pruebas relevantes en el diagnóstico de las enfermedades reumáticas; su interpretación puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la sensibilidad y especificidad de la prueba, el cuadro clínico para las que son utilizadas, la razón de su demanda y el número de pruebas realizadas⁽⁴⁾. Todas estas pruebas deberían interpretarse en el contexto de una cuidadosa historia y exploración física⁽⁴⁻⁶⁾.

Las principales pruebas serológicas en reumatología son^(2,6,7):

1. Reactantes de la fase aguda (VSG, PCR).
2. Pruebas inmunológicas.
 - a. Factor reumatoide.
 - b. Anticuerpos antinucleares.
 - c. Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA).
 - d. Anticuerpos antifosfolípido (AAFL).
 - e. Anticuerpos antidoble hebra de DNA (dsDNA).
 - f. Anticuerpos antihebra única de DNA (ssDNA).
 - g. Antihistonas.
 - h. Anticuerpos anticentrómero.
 - i. Anticuerpos antiantígenos extraíbles de DNA (ENA).
3. Sistema del complemento.
4. Inmunocomplejos circulantes.
5. Crioglobulinas.
6. Uricemia.
7. Sistema HLA.
8. Estudios microbiológicos.
9. Parámetros bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo (que no se comentan en este trabajo).

REACTANTES DE LA FASE AGUDA:

Un fenómeno común en la mayoría de las enfermedades reumáticas es la inflamación. Todo proceso inflamatorio determina un incremento de la concentración en el plasma de diversas proteínas, sintetizadas en el hígado, que se conocen como reactantes de fase aguda. Se han definido como proteínas de fase aguda a aquellas que durante el proceso inflamatorio varían su concentración plasmática en más de un 25%⁽⁸⁾.

486 La determinación de reactantes de fase aguda refleja la presencia e intensidad de un proceso inflamatorio, aunque carece de valor diagnóstico. Las dos principales pruebas que valoran esta reacción fisiológica son:

- a. **Velocidad de sedimentación globular (VSG):** es la prueba inespecífica más utilizada en la práctica clínica para valorar la inflamación⁽⁷⁾; representa un método indirecto de evaluar la concentración de proteínas de fase aguda. Indica un aumento en la concentración plasmática de proteínas asimétricas (sobre todo de fibrinógeno, proteína muy asimétrica), que aumenta la agregabilidad de los hematíes⁽²⁾.
- b. **Proteína C reactiva (PCR):** es una proteína presente en cantidades pequeñas en sujetos normales y su síntesis se incrementa rápidamente por estímulos inflamatorios.

La determinación de la PCR tiene varias ventajas sobre la VSG. Es una medida directa de la respuesta de fase aguda, mientras que la VSG refleja, fundamentalmente, la concentración de fibrinógeno.

PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

Las enfermedades reumáticas sistémicas autoinmunes se caracterizan por la producción de anticuerpos dirigidos contra estructuras celulares propias (autoantígenos).

Estos autoantígenos son, en general, proteínas que participan en funciones celulares vitales. Los principales autoanticuerpos son: el factor reumatoide (FR), los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y los anticuerpos antifosfolípido o anticardiolipina (ACA), anticuerpos anti doble cadena de DNA (dsDNA), anticuerpos anti única cadena de DNA (ssDNA), anticuerpos antihistona, anticuerpos anticentrómero, anticuerpos antiantígenos extraíbles del DNA (ENA)^(2,6,7).

Factor reumatoide (FR)

Son anticuerpos dirigidos contra epítomos localizados en la fracción constante de la IgG; normalmente

se trata de anticuerpos tipo IgM, pero pueden detectarse IgG, IgA e IgE. Es característico de la artritis reumatoide, pero no es patognomónico de la enfermedad^(2,7). Sobre una población inespecífica presenta una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95%⁽⁶⁾. También puede asociarse a individuos sanos (1-8%) y otros trastornos como el síndrome de Sjögren, otras enfermedades inflamatorias del tejido conectivo, etc.^(2,5,7).

Anticuerpos antinucleares (ANA)

Los ANA son anticuerpos dirigidos contra autoantígenos localizados en el núcleo celular. La detección de los ANA es poco útil en pacientes que no presentan signos o síntomas de conectivopatía. La presencia de ANA en el suero indica la existencia de una respuesta inmunológica, pero no necesariamente de una enfermedad⁽²⁾. Su detección en suero se realiza, en general, mediante inmunofluorescencia indirecta. Su principal utilidad radica en el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), presentando una sensibilidad del 98% y una especificidad del 90%⁽⁶⁾. La negatividad de estos antígenos descarta casi con total certeza el diagnóstico de LES⁽⁹⁾. Pueden aparecer resultados positivos en pacientes con artritis reumatoide (40%), síndrome de Sjögren (70%), pacientes con esclerodermia (90%), pacientes con polimiositis (25%) y en pacientes con vasculitis sistémica (10-20%)⁽⁴⁾.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

Los ANCA son unos anticuerpos que atacan un número de antígenos del citoplasma de los neutrófilos^(2,4,6). Son anticuerpos del isotipo IgG, dirigidos contra antígenos situados en los gránulos primarios de los neutrófilos y en los lisosomas de los monocitos⁽⁷⁾. Su mecanismo patogénico no se conoce, aunque parece que juegan un papel en las lesiones vasculares. Existen dos subgrupos de ANCA:

- c-ANCA: presenta una elevada especificidad (98%) y una buena sensibilidad (63-90%), para la detección de la granulomatosis de Wegener, especialmente en

pacientes con vasculitis activa. Debería efectuarse en situaciones donde se sospechara esta enfermedad⁽⁶⁾.

- p-ANCA: se detecta en muchas enfermedades inflamatorias, incluyendo glomerulonefritis, colitis, varias vasculitis, artritis reumatoide, enfermedades colágenas, etc.^(4,6).

Anticuerpos antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípido son una familia de inmunoglobulinas que inicialmente se pensó que reaccionaban con fosfolípidos aniónicos. Actualmente se ha demostrado que están dirigidos contra complejos proteína-fosfolípido, más que contra fosfolípidos⁽²⁾. También son conocidos como anticuerpos anticardiolipina. Se ha demostrado su implicación en fenómenos trombóticos y en muertes fetales en pacientes con LES, aunque también en el curso de otras enfermedades sistémicas e incluso de forma aislada, constituyendo el denominado síndrome antifosfolípido primario⁽⁷⁾.

Anticuerpos anti doble cadena de DNA (dsDNA)

Estos anticuerpos pueden ser valorados por múltiples métodos. Elevados niveles de dsDNA pueden aparecer en el 70% de los pacientes con LES y suelen ser un buen indicador de la actividad de la enfermedad. Su presencia se suele asociar a enfermedad renal. También se asocian con otras enfermedades del tejido conectivo y en hepatitis crónicas⁽⁶⁾.

Anticuerpos anti cadena única de DNA (ssDNA)

Estos anticuerpos son poco específicos, se detectan en el LES y en cualquier proceso inflamatorio, por lo que carecen de utilidad diagnóstica^(2,6).

Anticuerpos antihistonas

Aparecen en el 95% de los casos de LES inducido por fármacos, pero también se detectan en el 50% de

los casos de LES idiopático⁽⁶⁾. Es frecuente la reacción cruzada con el FR⁽²⁾.

487

Anticuerpos anticentrómero

Los anticuerpos anticentrómero reconocen proteínas laminares del quinetocoro cromosómico. Se relacionan con el 80% de los pacientes que padecen esclerosis sistémica cutánea limitada (síndrome CREST), en la esclerosis sistémica cutánea difusa (10-30%) y un pequeño número de pacientes con otras enfermedades del tejido conjuntivo^(2,6).

Anticuerpos antiantígenos extraíbles del DNA (ENA)

Los ENA son macromoléculas acídicas no histonas, extraídas de la fracción soluble salina de los núcleos celulares⁽⁷⁾. Estos anticuerpos son detectables en pacientes con enfermedades del tejido conectivo. Hay cuatro anticuerpos principales:

- Anti-Sm: son específicos del LES, pero tan solo presentan una sensibilidad del 30%⁽⁶⁾. Constituyen uno de los criterios de clasificación del LES⁽²⁾.
- Anti-U1-RNP: se suelen asociar a enfermedades del tejido conectivo mixtas, pero no son específicos⁽⁴⁾. Se detectan en pacientes con esclerodermia, LES, polimiositis u otras enfermedades del tejido conectivo.
- Anti Ro/SS-A y Anti La/SS-B: se observan en el síndrome de Sjögren primario (60-70%), en el LES (30-40%) y en otras enfermedades del tejido conectivo^(2,6).

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento, compuesto al menos por 18 proteínas plasmáticas diferentes, es un efector principal del sistema inmune humoral (Fig. 1)⁽⁵⁾. Los niveles del complemento pueden ser útiles para⁽⁷⁾:

- Orientación diagnóstica para procesos mediados

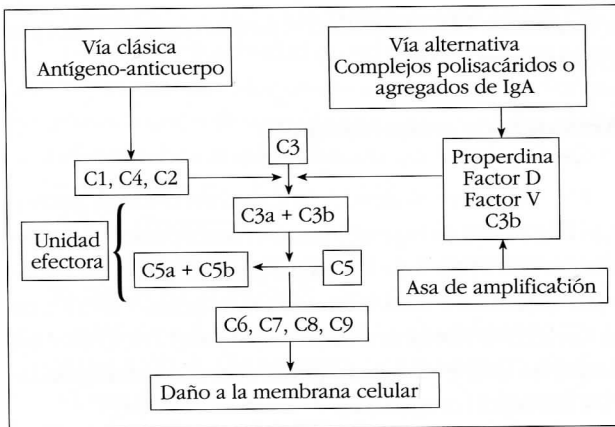


Figura 1. Vías del complemento.

por inmunocomplejos como el LES, crioglobulinemia, vasculitis.

- Valoración de la actividad de estas enfermedades. En el LES existe una correlación entre niveles bajos de C1, C2 y C3 y actividad clínica, especialmente renal.

Por otra parte, todo lo que provoca inflamación como enfermedades infecciosas o reumáticas, produce elevación del complemento sérico (hipercomplementemia); es un resultado muy inespecífico. Por el contrario, los niveles disminuidos de complemento suelen indicar enfermedad por depósito de inmunocomplejos, en la que se produce consumo del complemento (hipocomplementemia); es algo más específico, ya que debe sugerir una enfermedad por inmunocomplejos^(5,7).

Las tres determinaciones más frecuentes de proteínas del complemento son C3, C4 y CH50. Los dos primeros nos muestran la vía intrínseca del complemento, mientras que los niveles de CH50 reflejan una medida de control de toda la cascada intrínseca⁽¹⁰⁾.

INMUNOCOMPLEJOS CIRCULANTES

La unión entre antígenos exógenos y endógenos y sus anticuerpos es una función biológica normal encaminada a eliminar antígenos extraños del organismo. Su presencia en la circulación en forma de inmunocomplejos circulantes (ICC) es frecuente en algunas enfermedades infecciosas, neoplásicas, en la mayoría de enfermedades autoinmunes y, de forma transitoria, en individuos normales (Tabla 1)^(5,11).

Existen numerosos métodos para la detección de inmunocomplejos circulantes. Estos ICC pueden observarse en niveles elevados en muchas enfermedades autoinmunes activas, como el LES, vasculitis, etc. A pesar de su rol como agentes patogénicos en muchas enfermedades del tejido conectivo, el descubrimiento de niveles elevados de ICC no tiene prácticamente una traducción clínica, ni eficacia diagnóstica o control de la evolución de estas enfermedades⁽⁴⁾. La principal indicación para la determinación de ICC sería la sospecha clínica de lesiones titulares mediadas por ICC en enfermedades en las que la presencia de éstos es frecuente.

Tabla 1 Enfermedades en las que es posible la detección de inmunocomplejos⁽¹¹⁾

Enfermedades del tejido conectivo	Enfermedades infecciosas	Otras
Artritis reumatoide	Endocarditis bacteriana	Diabetes
Esclerodermia	Lepra	Tiroiditis
Conectivitis mixta	Esquistosomiasis	Glomerulonefritis
Panarteritis nudosa	Tripanosomiasis	Neoplasias diversas
Síndrome de Behçet	Hepatitis/cirrosis hepáticas	
Vasculitis cutánea	Mononucleosis infecciosa	

Tabla 2 Tipos de crioglobulinemia y enfermedades asociadas⁽¹¹⁾

	<i>Tipo I</i>	<i>Tipo II</i>	<i>Tipo III</i>
Tamaño del crioprecipitado	Voluminoso	Intermedio	Pequeño
Frecuencia	25%	25%	50%
Tipo de Ig	Única monoclonal	Mixta, componente monoclonal (factor reumatoide)	Mixta, policlonal (factor reumatoide)
Enfermedades asociadas	Mieloma, enfermedad de Waldenström	Enfermedades linfomieloproliferativas, virus C, crioglobulinemia esencial	<i>Autoinmunes</i> (artritis reumatoide, vasculitis, Síndrome de Sjögren...) <i>Infecciosas</i> (hepatitis, mononucleosis, lepra, TBC, sífilis, brucelosis...) <i>Hepáticas</i> (cirrosis, hepatomas, crioglobulinemia esencial)

CRIOGLOBULINAS

Son Inmunoglobulinas que precipitan en contacto con el frío^(4,5,7). Clásicamente se describen tres subtipos (Tabla 2):

- Tipo I: formada por una única Ig monoclonal.
- Tipo II: mixta, formada por 2 tipos diferentes de Ig una de las cuales es de carácter monoclonal y prácticamente siempre con actividad del FR.
- Tipo III: mixta, pero de carácter policlonal, que también suele presentar actividad de FR.

URICEMIA

Los niveles de ácido úrico en sangre es el principal marcador de riesgo de la gota. El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. En los tejidos y en la circulación plasmática se encuentra en forma de urato monosódico^(4,11).

La uricemia suele formar parte del estudio básico que se practica al paciente reumático. Su determinación es obligada ante toda sospecha de gota y, una vez realizado el diagnóstico, es conveniente practi-

car controles periódicos para objetivar si la respuesta a la terapia hipouricémica es adecuada.

La hipouricemia es muy rara; se halla en menos del 1% de la población. Suele ser secundaria a una excreción renal aumentada, producida por diferentes fármacos o alteraciones en la función renal⁽¹¹⁾.

SISTEMA HLA

El sistema HLA son un conjunto de glucoproteínas de la membrana celular de extraordinario polimorfismo, codificadas por una serie de genes cromosómicos. La función principal del sistema HLA es la presentación de antígenos a los linfocitos T, de forma que un antígeno determinado sólo será reconocido si está unido a una molécula HLA específica. Existen multitud de afecciones que se asocian a uno o varios alelos HLA. Lo que sugiere que una persona portadora de un determinado fenotipo HLA está más expuesta a padecer ciertas enfermedades. El valor diagnóstico depende de la frecuencia de la asociación HLA y enfermedad y la frecuencia del antígeno HLA en la población general^{4,7)}.

490 Únicamente existe un antígeno, el HLA B27, que ha demostrado estar en estrecha asociación con un grupo de enfermedades: espondiloartropatías, en especial la espondilitis anquilosante, donde más del 95% de los pacientes presentan un HLA B27 positivo, el 50% de los pacientes con iritis idiopática y el síndrome de Reiter, con un 80% de frecuencia, frente al 6-8% de la población general⁽¹⁰⁾.

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

El aislamiento de un microorganismo en la articulación, en la sangre o en un foco a distancia es fundamental para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones osteoarticulares⁽⁷⁾. La identificación de gérme-

nes directamente o mediante la presencia de anticuerpos en el suero permite hacer el diagnóstico de las artritis reactivas.

Los principales estudios microbiológicos en reumatología son:

- Cultivos de líquido articular.
- Cultivos de la membrana sinovial.
- Cultivo de otras estructuras (hueso, disco intervertebral).
- Hemocultivos

Los microorganismos implicados en las artritis reactivas (*Chlamydia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) pueden detectarse a través de cultivos, visualización directa en el lugar de la infección o por estudio serológico en el caso de las manifestaciones tardías, como son las articulares^(7,11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Lascuevas P, Paredes Ojanguren B, Fernández Fernández C, Hernández Mejía R, Ballina García FJ. Los reumatismos en la comunidad. *Atención Primaria* 1992;**10**:567-70.
2. Alonso Ruiz A. *Manual de la Sociedad Española de Reumatología*. Editorial Panamericana 2001.
3. Naranjo Hernández A. El diagnóstico en Reumatología; ventajas y limitaciones de los criterios diagnósticos. *Rev Clin Esp* 1995;**195**:553-8.
4. Sibley J. Laboratory tests. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1995;**21**:407-26.
5. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF. *Reumatología y Ortopedia ambulatoria*. Madrid: Editorial Marbán 2001.
6. Moder KG. Immunologic tests in rheumatology. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1998;**81**:539-48.
7. Freire González M. *Análisis en enfermedades reumáticas*. Disponible en http://www.fisterra.com/guias2/pruebas_reuma.htm
8. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive proteins levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982;**389**:406-18.
9. Consuegra Guzmán J, Chimenos Küstner E, Gándara Rey JM. Perspectiva odontológica de las enfermedades reumáticas. *Arch Odontol* 2002;**18**:549-61.
10. Callegari PE, Williams WV. Laboratory tests for rheumatic diseases. When are they useful? *Postgraduate Medicine* 1995;**97**:65-74.
11. Sanmartí Sala R, Collado Cruz J, Muñoz Gómez J. *Procedimientos diagnósticos en Reumatología*. Madrid: Editorial Mosby 1996.