

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**Presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA)
en pacientes con patologías del tejido conectivo asociadas a
vasculitis**

Ana Cecilia Castillo Mauricio

QUÍMICA BIÓLOGA

Guatemala, Octubre del 2008

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**Presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo
(ANCA) en pacientes con patologías del tejido conectivo
asociadas a vasculitis**

INFORME DE TESIS

Presentado por

Ana Cecilia Castillo Mauricio

PARA OPTAR AL TÍTULO DE

QUÍMICA BIÓLOGA

Guatemala, septiembre del 2008

JUNTA DIRECTIVA

Óscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Andrea Alejandra Alvarado Álvarez	Vocal IV
Br. Aníbal Rodrigo Sevillanos Cambronero	Vocal VI

ACTO QUE DEDICO

- A DIOS** Por darme la vida de bendiciones que tengo. Por poner en mi camino a las personas correctas para guiarme en mi formación y así llegar a ser una gran persona.
- A LA VIRGEN MARIA** Por ser ejemplo, protegerme y mantenerme con su amor en el camino de Dios.
- A MI ANGEL DE LA GUARDA** Por estar siempre ayudándome en las pequeñas de la vida y ser mi mejor amigo y guía en cada paso que doy.
- A MIS PADRES** Romeo Castillo y Marilú Mauricio de Castillo, por ser la fuente de amor y perseverancia, a quienes les debo todo lo que soy y por ser los principales motores y ejemplos de mi vida. Los amo mucho y son los mejores padres que Dios me ha podido dar.
- A MIS HERMANOS** Danilo y Marilyn, a quienes amo mucho y espero ser siempre para ustedes un pilar de apoyo donde puedan encontrar lo que necesiten en el camino de sus vidas. Gracias por ser mis hermanos y porque con ustedes el tiempo compartido vale oro.
- A MIS ABUELOS** Romeo Castillo (†), Olga Ríos de Castillo (†) y Jesús Mauricio (†), quienes desde el cielo se alegran con este primer éxito. Y a mamita Lety a quien quiero mucho y espero este orgullosa de mí.
- A MIS TIOS Y TIAS** Por los consejos, apoyo, amor y ejemplo que me han brindado. En especial a mis tías Witia, Adelita y Gaby, quienes han sido testigos de cada momento de mi vida y que se que siempre estarán allí para mí y pueden estar seguras que estaré allí para ustedes. Las amo mucho.
- A MIS PRIMOS Y AMOGOS** Por ser personas clave con quienes comparto los buenos y malos momentos, quienes me han dado el apoyo y las palabras para cada ocasión y siempre velan por mí. Saben que allí estoy para ustedes también.

AGRADECIMIENTO

- ◆ A la Universidad de San Carlos de Guatemala en especial a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, por brindarme las herramientas para mi formación profesional y ser el espacio físico de aprendizaje y crecimiento.
- ◆ A mis asesores Licda. Rebeca Méndez y Dr. Jaime Cáceres por las enseñanzas, paciencia, ayuda y apoyo en la realización de esta investigación.
- ◆ A todos los catedráticos por los conocimientos brindados.
- ◆ A doña Aury, Alguita y Cony por brindarme siempre una sonrisa, palabras de apoyo y nunca cerrarme las puertas de su corazón.
- ◆ A mis amigos, por la amistad que me han brindado durante la carrera hasta la actualidad, en especial a Andrea Rodas, Nadya Domínguez, Patricia Hernández, Jessica Aldana, Marilyn Franco, Ligia Castro, Karla Silva, Cesar Conde, Gaby López, Michelle Ovando, Jacky Landaverde, Lucia Celada, Silvia Salvatierra y Vicky Zúñiga. Quienes han estado en los momentos clave de mi vida y me han ayudado siempre con las palabras correctas en los momentos indicados. A todos aquellos que mi cabeza ha olvidado, no así los tengo presentes en mi corazón, gracias.

ÍNDICE

	Pág.
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. ANTECEDENTES	4
A. Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA)	4
1. La patogenia de los ANCA en vasculitis	5
a. La acción de los ANCA sobre el linfocito polimorfonuclear.	6
b. Activación endotelial	8
c. Influencia de los ANCA en la expresión de las moléculas.	10
2. Detección de ANCA	11
B. Vasculitis	13
1. Clasificación de las vasculitis	14
2. Etiología de las vasculitis	15
a. Agentes farmacológicos	15
b. Agentes infecciosos	16
c. Factores ambientales	17
d. Factores genéticos y raciales	17
3. Patogenia de las vasculitis	17
a. Formación y depósito de inmunocomplejos	18
b. Papel de los ANCA en la patogenia de las vasculitis.	19
c. Anticuerpos anti-célula endotelial	20
d. Mecanismos mediados por linfocitos T	21
e. Papel del endotelio y de las moléculas de adhesión.	22
f. Agregación plaquetaria y trombos	24
4. Diagnóstico de vasculitis	25
C. Enfermedades de la colágena	25
1. Lupus eritematoso sistémico	26

a.	Manifestaciones clínicas de LES	27
b.	Diagnóstico de LES	27
c.	Tratamiento de LES	29
2.	Artritis reumatoide (AR)	29
a.	Manifestaciones clínicas	31
b.	Diagnóstico	32
c.	Tratamiento	33
3.	Dermatomiositis	34
a.	Manifestaciones clínicas	35
b.	Diagnóstico	37
c.	Tratamiento	38
4.	Poliarteritis nodosa	39
a.	Manifestaciones clínicas	39
b.	Diagnóstico	40
c.	Tratamiento	41
5.	Esclerodermia	41
a.	Manifestaciones clínicas	42
b.	Diagnóstico	43
c.	Tratamiento	44
6.	Vasculitis asociadas a enfermedades de la colágena	44
IV.	JUSTIFICACIÓN	45
V.	OBJETIVOS	46
VI.	HIPÓTESIS	47
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	48
VIII.	RESULTADOS	54
IX.	DISCUSION DE RESULTADOS	61
X.	CONCLUSIONES	65
XI.	RECOMENDACIONES	66
XII.	REFERENCIAS	67
XIII.	ANEXOS	70

I. RESUMEN

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) se describieron inicialmente como unos marcadores serológicos que con gran especificidad diagnostican la granulomatosis de Wegener (GW). Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) comprenden un grupo heterogéneo de autoanticuerpos contra enzimas presentes principalmente, en los gránulos azurófilos o primarios de los granulocitos neutrófilos (PMN), pero también en monocitos y en células endoteliales. Mediante la inmunofluorescencia indirecta (IFI) con neutrófilos tratados con etanol se distinguen dos patrones fundamentales: patrón citoplasmático (c-ANCA) y patrón perinuclear (p-ANCA). Por otra parte, el enzimoimmunoanálisis (EIA) ha permitido comprobar que la mayor parte de c-ANCA y p-ANCA corresponden a anticuerpos (Ac) dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3) y la mieloperoxidasa (MPO) respectivamente. Clínicamente, los Ac anti-PR3 se detectan principalmente en pacientes afectados de GW, mientras que los Ac anti-MPO reconocen a formas idiopáticas de glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP) con escasa o nula afección extra renal. Así mismo, tanto los Ac anti-PR3 como los anti-MPO se han detectado en casos de poliarteritis nudosa (PAN); sin embargo, la sensibilidad y especificidad de ambos tipos de anticuerpos para esta forma de vasculitis necrosante sistémica no han sido totalmente establecidas.

El objetivo principal del estudio consistió en demostrar la presencia de anticuerpos ANCA en 160 pacientes diagnosticados con patologías del tejido conectivo asociadas a vasculitis que asistieron a las clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios.

La población estuvo compuesta por 151 mujeres y 9 hombres, con una media de edad de 34 años, siendo las enfermedades más frecuentes la artritis reumatoide (48.75%) y el lupus eritematoso sistémico (44%). Se determinaron únicamente ANCA contra la PR3 (c-ANCA) y contra la MPO (p-ANCA), encontrándose así un resultado positivo para PR3 en artritis reumatoide y tres resultados positivos para MPO en las enfermedades de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Estos resultados fueron encontrados en el género femenino comprendido en el rango de edades de 20 a 49 años.

En conclusión, no se encontró asociación de la presencia de los ANCA con las enfermedades incluidas en la investigación, ni relación de los mismos con el género por lo cual se recomienda realizar estudios posteriores que profundicen las enfermedades poco frecuentes incluidas en el estudio como dermatomiositis, poliarteritis nodosa y esclerodermia con el fin de tener información sobre la epidemiología de las mismas en Guatemala y evaluar así la relación entre la patogenia de los procesos vasculíticos que se presentan en las mismas con la aparición de los ANCA.

II. INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) son auto-anticuerpos que reconocen componentes de los gránulos primarios de neutrófilos y lisosomas de los monocitos y tienen diferentes especificidades antigénicas, por enzimas lisosomales mieloides: proteinasas (PR3), mieloperoxidasa (MPO), lactoferrina, elastina, catepsina G, azurocidina y proteína inductora de la permeabilidad bacteriana (BPI); están fundamentalmente involucradas en la destrucción mediada por neutrófilos (1,2).

La descripción en 1982 de los ANCA en el suero de 8 pacientes con glomerulonefritis necrotizante ha sido uno de los hallazgos más interesantes en el campo de las vasculitis de los últimos años. Poco después se vio que esos anticuerpos eran de utilidad diagnóstica y pronóstica en la granulomatosis de Wegener (GW) y posteriormente se observó su asociación, no solo con aquella sino también con el síndrome de Churg-Strauss, con la poliangeítis microscópica (PAM) y con la forma limitada renal de esta última, la glomerulonefritis necrotizante extracapilar pauci-inmune. Todo ello culminó en la unificación de estas 4 entidades en un mismo grupo bajo la denominación de “vasculitis asociadas a ANCA”, materializada en la Conferencia de Consenso de Chapell Hill (2, 3, 4).

Se ha descrito la positividad de ANCA en una gran variedad de enfermedades de naturaleza autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), la esclerodermia (ES), el síndrome de Sjögren (SS), la polimiositis/dermatomiositis, patologías de la colágena y artritis crónica juvenil, entre otras (1, 2).

En este estudio se analizaron sueros de 150 pacientes que asistieron a las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios. Estos fueron elegidos por conveniencia, con el fin de demostrar la presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo específicos para la proteinasa 3 (c-ANCA) y la mieloperoxidasa (p-ANCA) en patologías del tejido conectivo asociadas a vasculitis, por el método de EIA conjugado fluorométrico en el equipo UNICAP 100. Se determinaron frecuencias de la presencia de anticuerpos y asociaciones de género y edad con las variables estudiadas, generando con esto información que conduzca a la realización de futuras investigaciones sobre el verdadero papel de los anticuerpos en el diagnóstico de dichas enfermedades.

III. ANTECEDENTES

A. Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA)

Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo o ANCA han sido descritos como autoanticuerpos presentes en diversas enfermedades autoinmunes y son una herramienta básica en el estudio de un subgrupo de enfermedades autoinmunes de afectación vascular: las vasculitis de pequeño vaso ANCA-asociadas. Dentro de ellas se ha incluido la granulomatosis de Wegener (GW), poliangeítis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg-Strauss. El papel preciso del ANCA en la patogenia de estas enfermedades todavía no ha sido totalmente resuelto (5).

En la actualidad, se han descrito un mínimo de seis autoantígenos que sirven de diana. Son proteínas que presentes en las células del organismo humano no generan respuestas inmunológicas, pero en ciertas condiciones podrían llegar a ser reconocidas como estructuras extrañas contra las que se puede llegar a desarrollar una respuesta. Se trata de enzimas con estructura homóloga y muy conservada. Se localizan en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares, destacando los enzimas proteinasa-3 (PR3) y la mieloperoxidasa (MPO) (6).

La PR3, también llamada p29 o mieloblastina, es una enzima de peso molecular aproximado de 29 kD. Posee actividad enzimática hacia la elastina, la fibronectina y otras proteínas de la membrana basal como el colágeno de tipo IV y la laminina. También está descrita su capacidad para inducir la interleucina-8 (IL-8), una citocina con capacidad quimioatrayente de leucocitos polimorfonucleares (6,7). Es idéntica a la mieloblastina, la cual es una promotora del crecimiento de las proteínas de las células mieloides (8). La proteinasa-3, tiene actividad antibacteriana y antifúngica por un mecanismo no proteolítico (9, 10). Se ha demostrado recientemente que induce apoptosis en cultivos de células humanas (11). Se suponía que la expresión de PR3 estaba confinada a la fase promielocítica/mielocítica de la hematopoyesis, sin embargo, hay otras células capaces de sintetizar de *ново* el ARN mensajero.

Estudios han revelado que se puede inducir *in vitro* la expresión de PR3 mediante citoquinas de células endoteliales humanas (9,12).

La MPO es una proteína homodimérica con dos cadenas pesadas (58 kD) y dos ligeras (16 kD) con actividad peroxidasa (13). Es la proteína más abundante en los neutrófilos y la única peroxidasa que cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno y cloruro a ácido hipocloroso. Este es un potente agente oxidante que contribuye al mecanismo de defensa contra los agentes infecciosos; sin embargo, puede ser capaz de actuar sobre las células del hospedero en caso de activación incontrolable o excesiva e inactivar factores humorales. Dado el amplio espectro de reactividad, el ácido hipocloroso es un mediador de daño hístico en numerosos procesos inflamatorios (14).

La MPO es una enzima ampliamente distribuida en el organismo y sus fuentes fundamentales la constituyen los leucocitos (neutrófilos y monocitos) y macrófagos. También ha sido aislada a partir de diferentes fluidos biológicos como saliva, líquido sinovial y semen; y de diferentes tejidos como corazón, riñón, piel, hígado y placenta (15, 16).

Diversos autores han descrito esta enzima como el antígeno diana de los anticuerpos anti-neutrófilo en las dos principales vasculitis ANCA-asociadas que se conocen hasta ahora (13, 19). Por ejemplo, es característica de las personas que sufren granulomatosis de Wegener poseer niveles elevados de anticuerpos anti-peroxidasa 3, mientras que las personas con poliangeítis microscópica suelen presentar niveles séricos de anti-mieloperoxidasa anormalmente altos. En los últimos años se ha descubierto la existencia de ANCA con especificidad hacia otros antígenos presentes en el suero de pacientes con vasculitis. Estos antígenos son también enzimas azurófilas como la azurocidina, catepsina G, elastasa o la proteína inductora de la permeabilidad bacteriana. Su presencia en el suero de estos pacientes todavía no está muy estudiada (6, 7).

1. La patogenia de los anticuerpos ANCA en las vasculitis

Aunque se sabe que los ANCA son una herramienta básica en el diagnóstico de las vasculitis ANCA asociadas, su papel preciso aún está por esclarecerse. Hasta el momento, la

investigación se ha dirigido al estudio del efecto de ANCA en la estimulación del leucocito polimorfonuclear (PMN). Su papel en la activación de otras poblaciones celulares como monocitos y células endoteliales es reconocido (1).

La patogenia de las vasculitis antes de la aparición de los ANCA era prácticamente desconocida, y se atribuía a la acción de complejos inmunes, por el hecho de que en el modelo experimental de la enfermedad del suero aparecen lesiones de carácter vasculítico en los vasos sanguíneos. Sin embargo, en la mayoría de lesiones vasculíticas humanas no se pueden demostrar depósitos de inmunoglobulinas ni complemento, lo cual ha servido para caracterizar a este tipo de enfermedades llamándolas inmunonegativas (20). Con la descripción de los anticuerpos anti-citoplasmáticos y su fuerte asociación con los casos de vasculitis activa, se han comenzado a elaborar hipótesis en las que los ANCA están directamente involucrados en la patogénesis de la inflamación y daño vascular (21). La hipótesis patogénica que actualmente parece tener más consistencia es la que postula la combinación de un fenómeno desencadenante, tóxico o infeccioso. La participación de la autoinmunidad en la patogenia de las vasculitis se basa en que los anticuerpos ANCA están dirigidos a atacar estructuras propias y que en las vasculitis, los componentes del sistema inmunitario tienen un comportamiento reactivo tanto en suero como en los territorios inflamados. Por último, en esta enfermedad existe una buena respuesta a la medicación inmunosupresora (4, 21).

a. Acción de ANCA sobre los leucocitos polimorfonucleares

Cuando se produce un fenómeno inflamatorio, como puede ser el asociado a una infección, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) estimulados por linfoquinas de los macrófagos (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) o productos bacterianos (LPS) se transforman en PMN activados (7, 21). El resultado de esta activación es la liberación extracelular de enzimas lisosómicos entre los que destacan la proteinasa-3 y la mieloperoxidasa (21). Estas enzimas antes de liberarse sufren un proceso de translocación desde los gránulos lisosomales hasta la superficie de la membrana celular. Esto lo llevan a cabo inactivadores naturales de la enzima, como la α -1 antitripsina (α 1AT) que es un inhibidor específico de la PR3 (21). Si esto ocurre en presencia de anticuerpos anti-citoplasma se produce un proceso de amplificación de la activación leucocitaria que se inicia con el reconocimiento del antígeno (PR3 o MPO) por parte

del anticuerpo a través del fragmento Fab. Posteriormente el complejo antígeno-anticuerpo, que se forma en la superficie del neutrófilo, es internalizado y como consecuencia de ello se produce un gran proceso de estimulación por el cual se sintetizan y liberan gran cantidad de enzimas lisosómicas y de radicales libres de oxígeno (ROS) con gran capacidad necrotizante y bactericida y que iniciarán el daño endotelial (5, 21).

En condiciones normales la acción inflamatoria de las enzimas liberadas tiene lugar cuando el neutrófilo ha alcanzado el espacio intersticial después de haber migrado del espacio vascular (20). En los PMN activados por las linfoquinas inflamatorias, las enzimas lisosómicas intracelulares sufren una traslocación desplazándose hacia la membrana y se expresan en la superficie celular. Este fenómeno ha sido observado *in vitro* para los tipos de MPO e *in vivo* e *in vitro* para la PR3 y no es específico de las vasculitis ya que se produce en cualquier circunstancia de estimulación leucocitaria. En algunos pacientes particularmente susceptibles, la presencia de antígenos bacterianos con características de superantígeno o la propia liberación enzimática de los neutrófilos podría inducir una respuesta autoinmunitaria con producción del correspondiente auto anticuerpo. (21). Ambos auto-anticuerpos reconocen y se fijan al correspondiente antígeno lisosómico expresado en la superficie del PMN a través del fragmento Fab, mientras que el fragmento Fc de la inmunoglobulina ANCA se une con su correspondiente receptor en la superficie del neutrófilo (13, 21). La unión de ANCA con sus correspondientes antígenos induce activación leucocitaria. La activación de los PMN por ANCA ocurre *in vitro* cuando la unión del anticuerpo intacto o su fragmento F(ab')₂ producen una reacción cruzada de los antígenos correspondientes a la superficie celular (21).

Los anticuerpos anti-citoplasma, anti-MPO y anti-PR3, inician un proceso de amplificación de la activación leucocitaria que puede darse en el torrente circulatorio o en su fase de contacto endotelial dando lugar a una activación leucocitaria prematura (20). El complejo antígeno-anticuerpo que se forma en la superficie del PMN es internalizado y la célula inicia un proceso de estimulación debido al cual se sintetizan y liberan gran cantidad de enzimas lisosómicas y ROS con gran capacidad necrotizante y bactericida. Las enzimas liberadas se combinan con su correspondiente ANCA y particularmente el complejo ANCA-PR3 se hace insensible a la acción neutralizante de su inhibidor la α 1AT, prolongando su vida media (21). No se sabe si el complejo ANCA-PR3 es activo o inactivo. En caso de

permanecer activo podría contribuir al incremento de la actividad enzimática de la PR3. La liberación masiva de enzimas lisosómicas y la posible prolongación de su vida media al ser reconocidos por su correspondiente ANCA incrementan su capacidad destructiva ocasionando necrosis (5, 21).

Aparte de su acción enzimática, la proteinasa-3 puede ejercer otro mecanismo patogénico de forma indirecta demostrada *in vitro*, que consiste en su capacidad de unirse a la célula endotelial y estimular su producción de la citocina quimiotáctica IL8, la cual atraerá nuevos PMN al área inflamada amplificando ese proceso (6, 7, 9). La PR3 unida a la célula endotelial también puede ser reconocida por el anticuerpo ANCA e iniciar mecanismos de citotoxicidad celular mediada por complemento (6, 7, 21). La MPO también puede unirse *in vitro* a la célula endotelial, ser reconocida por el anticuerpo y mediar mecanismos citotóxicos del mismo modo que la PR3 (6, 7). Existen también estudios *in vitro* que demuestran la capacidad del ANCA para estimular la capacidad citotóxica de los PMN activados frente a células endoteliales (6). Los PMN activados, además de su capacidad necrotizante por liberación de sus enzimas lisosómicas, poseen otros mecanismos de lesión tisular más directa al adherirse a la célula endotelial por la aparición o incremento de sus moléculas de adhesión, selectinas e integrinas. Una vez adheridos liberarán su contenido enzimático directamente sobre la superficie del endotelio contribuyendo directamente de una forma muy local a la necrosis vascular. En el riñón se ha demostrado la existencia de células productoras de citoquinas (TNF, IL1) identificadas como macrófagos o células epiteliales proliferadas *in situ* que serán capaces de estimular PMN localmente y atraer PMN activados iniciándose la cadena de reacciones anteriormente descritas en el territorio vascular glomerular o intersticial (21).

b. Activación endotelial.

La célula endotelial es una célula muy activa en el fenómeno inflamatorio propio de las vasculitis ANCA asociadas. Es responsable de liberar las citocinas capaces de atraer a las células implicadas en la respuesta inmune como macrófagos (vía MCP-1) o PMN (vía IL-8) (13). Asimismo es capaz de responder a la presencia de citocinas séricas expresando moléculas de adhesión en su superficie celular, favoreciendo la infiltración leucocitaria. Al parecer la célula endotelial puede activarse en respuesta a la acción de los ANCA (6, 13). El ANCA con especificidad PR3 es capaz de inducir la sobre expresión de moléculas de adhesión (E-

selectina, ICAM-1, VCAM-1) en la célula endotelial (6, 21). El lugar blanco que reconocen estos ANCA en la superficie endotelial y el mecanismo por el cual induce la expresión de estas moléculas de adhesión, es hasta ahora desconocido. Algunos autores postulan que el anticuerpo ANCA anti-PR3 reconoce la presencia de la enzima PR3 en la superficie de la célula, que en situaciones de previa activación por citocinas pasaría del citoplasma a la superficie, ya sea a la membrana o la matriz extracelular. En cambio, otros autores postulan que la presencia de niveles séricos elevados de PR3 puede llegar a favorecer la adhesión pasiva del antígeno circulante a la superficie del endotelio, llevando a la aparición de una diana no propia del endotelio. Independientemente del mecanismo de interacción entre ANCA y célula endotelial los ANCA anti-PR3 reconocen la célula endotelial *in vitro* (6). En resumen, la implicación del endotelio en la patogenia de las vasculitis podría ser estar relacionada con:

- Expresión de citocinas pro-inflamatorias y quimioatrayentes de células implicadas en la respuesta inmune.
- Expresión en superficie de moléculas de adhesión en respuesta a la existencia de citocinas pro-inflamatorias en el torrente sanguíneo.
- Expresión en superficie de moléculas de adhesión en respuesta a la unión de los ANCA.

Estos estudios se han realizado mayoritariamente en suero de pacientes con granulomatosis de Wegener y ANCA con especificidad PR3. Se desconoce si los ANCA con especificidad MPO u otros ANCA con especificidad contra otros antígenos del gránulo azurófilo del leucocito polimorfonuclear soportan esta capacidad de reconocimiento de antígenos de la superficie del endotelio y dónde se localizan estos antígenos (en la membrana o en la matriz extracelular). También se desconoce si los ANCA de pacientes inactivos o sin vasculitis mantienen esta capacidad de interacción con el endotelio (6).

Los ANCA pueden actuar amplificando la estimulación leucocitaria producida por un desencadenante no caracterizado (21). Se cree que estos mismos anticuerpos serían capaces de activar la célula endotelial para la expresión de moléculas de adhesión ligandos de otras que expresaría el leucocito polimorfonuclear. Esto contribuiría a confirmar la función de este

anticuerpo no sólo como marcador sino también como factor patogenético y contribuiría a tener una base de conocimiento para la búsqueda de estrategias de tratamiento más precisas que las actualmente utilizadas basadas en la manipulación de interacciones ANCA-endotelio o en la sustracción de los ANCA del suero mediante plasmaféresis o inmunoadsorción (21).

c. Influencia de los ANCA en la expresión de las moléculas de adhesión.

Del grupo de las selectinas, se sabe que la molécula ELAM-1 o E-selectina no se expresa en las células endoteliales en reposo. Si éstas se activan por la acción de las linfoquinas IL1, TNF o LPS, la E-selectina se expresa en la superficie de las células endoteliales para iniciar el reconocimiento leucocitario. El ANCA anti-PR3 puede activar la célula endotelial *in vitro* e inducir la expresión de la E-selectina del mismo modo que las linfoquinas mencionadas. Esta inducción se realizaría debido a que en el proceso de activación de la célula endotelial la PR3, normalmente presente aunque en pequeñas cantidades en el citoplasma, se expresa en su superficie pudiendo ser reconocida por el correspondiente anticuerpo (21). La capacidad de las linfocinas y del ANCA de inducir la expresión de E-selectina en la superficie de la célula endotelial podría constituir al ANCA en elemento de amplificación de un proceso normalmente realizado por las linfocinas. El PMN se activa por las mismas linfocinas y su activación se amplifica por la acción del ANCA sobre los auto antígenos MPO o PR3 expresados en la superficie celular del PMN. Ambos fenómenos forman una combinación de gran capacidad inflamatoria-necrotizante, tal como se ha demostrado *in vitro* a través del mecanismo de citotoxicidad mediado por anticuerpos (13, 21).

El c-ANCA, y en menor grado el p-ANCA, es capaz de incrementar la producción *in vitro* de la molécula MCP-1 de los monocitos en cultivo. Se sabe que en los granulomas, el monocito libera MCP-1 para atraer nuevos monocitos al territorio granulomatoso, y el ANCA actúa como mecanismo amplificador del proceso de reclutamiento monocitario en los granulomas (20). En el grupo de las integrinas/Ig, la misma capacidad del ANCA anti PR3 de inducir expresión de E-selectina en la célula endotelial activada se ha demostrado para el VCAM-1 en la célula endotelial. Esta inducción se da por que en el proceso de activación de la célula endotelial la PR3, normalmente presente en pequeñas cantidades, en el citoplasma de la célula endotelial se expresa en su superficie pudiendo ser reconocida por el correspondiente

anticuerpo ANCA. Las linfocinas tipo TNF- α y ANCA actúan concomitantemente y de forma complementaria en la inducción de la expresión de VCAM-1 en la célula endotelial. La aparición de VCAM-1 en la célula endotelial activada podría facilitar la transmigración de las células portadoras de su integrina correspondiente VLA-1, como son los monocitos y linfocitos CD4 memoria contribuyendo al origen inmunológico de este proceso celular endotelial. Toda esta información ha sido el resultado de experimentos realizados *in vitro* y tratan de explicar la acción patogenética de ANCA a través del reconocimiento entre anticuerpo y el correspondiente antígeno expresado en la superficie del linfocito polimorfonuclear o de la célula endotelial, no hay estudios *in vivo* al respecto debido a que en los tejidos afectados por la vasculitis no se detectan inmunoglobulinas fijadas en ninguna estirpe celular (13, 21).

En los distintos modelos experimentales que tratan de reproducir vasculitis en animales pre-sensibilizando con antígeno PR3 o MPO con la consiguiente producción de anti-PR3 o anti-MPO, e inyectando posteriormente en la arteria renal el correspondiente antígeno y peróxido de hidrógeno, se produciría el reconocimiento del ANCA con el antígeno que se ha fijado a la membrana basal glomerular gracias a la distinta carga electrostática. Este reconocimiento tendría lugar en una primera fase de muy corta duración. Ello iría seguido de un aclaramiento rápido del inmuno complejo formado *in situ* y de una inflamación necrotizante acompañante debido a la intensa infiltración de PMN y macrófagos que liberan sus enzimas lisosómicas *in situ* (21, 13, 20). Si esta secuencia experimental constituye la explicación de los fenómenos que ocurren en la patología humana está aún por demostrar (21).

2. Detección de ANCA

Los métodos para la detección de ANCA han sido diversos desde que estos auto-anticuerpos fueron descritos por primera vez en 1964. Los métodos incluyen inmunofluorescencia indirecta (IFI), radioinmunoensayo (RIA), ensayo inmunoenzimático (EIA), Western blot, dot blot y la inmunoprecipitación (7).

La IFI fue la primera técnica empleada en la detección de ANCA. Originalmente su utilización se restringía a la detección de anticuerpos antinucleares (GS-ANA), pero muy pronto se estandarizó la técnica para la observación de los patrones ANCA (5, 13). Para su

realización se aíslan los PMN de sangre heparinizada mediante la técnica de gradiente Hypaque, seguida de un bloqueo de las células con albúmina humana. Las células se fijan en etanol a 4°C. Dependiendo de las características del antígeno reconocido de los gránulos azurófilos de estas células pueden identificarse tres categorías de ANCA según el patrón resultante:

- c-ANCA, correspondiente al patrón citoplasmático.
- p-ANCA, correspondiente al patrón perinuclear.
- a-ANCA, correspondiente al patrón atípico o indefinido.

Durante la fijación en etanol, se rompe la membrana de los gránulos y las proteínas básicas (cargadas positivamente) son redistribuidas hacia el núcleo cargado negativamente. Sin embargo, la fijación en formalina evita la migración de las proteínas y no es posible distinguir ninguna diferencia entre un patrón c-ANCA y otro p-ANCA (13).

El patrón c-ANCA se caracteriza por presentar una tinción granular difusa del citoplasma. Se asocia especialmente a granulomatosis de Wegener (GW). El patrón p-ANCA se reconoce por presentar una tinción perinuclear. Se encuentra en pacientes con algunas formas de vasculitis primaria de pequeño vaso, especialmente poliangeitis microscópica (PAM), glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática y pocos con GW. Se ha reportado la presencia del patrón p-ANCA en pacientes con vasculitis inducida por drogas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, colangitis esclerosante primaria e infecciones. El patrón a-ANCA corresponde a un patrón no definido, sin clara identificación de los antígenos blanco. Por la técnica de EIA se determina el ANCA anti-PR3 que se relaciona con el patrón c-ANCA y el anti-MPO que se relaciona con el patrón p-ANCA. En vasculitis sistémicas primarias de pequeño vaso la sensibilidad de IFI para C-ANCA es de 95% y para P-ANCA de 80% similar a la técnica de EIA para PR3 MPO. Al usar ambas técnicas en forma secuencial la especificidad diagnóstica de c-ANCA-PR3 y p-ANCA-MPO es mayor al 95% (Anexo 1). Es interesante la relación entre las variaciones de títulos ANCA en mediciones seriadas en un paciente con vasculitis establecida y estado de actividad de la enfermedad (13, 22).

B. VASCULITIS

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por inflamación en la pared de los vasos sanguíneos y un espectro amplio de manifestaciones clínicas derivadas de la isquemia tisular y la necrosis (23). Poseen en común la presencia de infiltrados inflamatorios en el espesor de la pared de los vasos sanguíneos, ya sea por el poco espacio que el propio infiltrado reduce en una estructura relativamente pequeña como la pared vascular, por las alteraciones estructurales de la misma (aneurismas, ruptura de la capa elástica, hiperplasia de la capa íntima) o por fenómenos trombóticos y/o reparativos secundarios, la luz del vaso resulta comprometida y se produce isquemia y/o necrosis en los tejidos, que dan lugar a disfunción orgánica (2). El daño vascular puede ser un proceso primario o puede estar asociado a otra entidad, como enfermedades del tejido conectivo o autoinmunes, infecciones y neoplasias (23, 24). Las consecuencias de este proceso son distintas dependiendo de que el vaso afectado sea de gran calibre o un pequeño vaso, una arteria o una vena y, sobre todo, de que el proceso sea general (sistémicas) o, por el contrario, quede restringido a un determinado órgano o sistema (localizadas). El tamaño de los vasos comprometidos es uno de los factores más determinantes de las consecuencias que tendrá el proceso (2). La localización de los vasos afectados, su tamaño y los hallazgos histopatológicos constituyen características diferenciales que definen a los diferentes síndromes vasculíticos, aunque las superposiciones son frecuentes. Por definición se excluyen del concepto “vasculitis” a los procesos en los que los infiltrados inflamatorios se disponen alrededor del vaso, no en su propia pared, circunstancia para la cual se utiliza el término de “perivasculitis”. La excepción a esto son las vasculitis que afectan a los capilares; debido a que las pequeñas dimensiones de la pared del capilar hacen prácticamente imposible que el patólogo pueda establecer con certeza la localización del infiltrado, que con frecuencia se define como “perivascular”. Se deben excluir del concepto “vasculitis” los procesos en los que la pared vascular está llena de infiltrados de origen no inflamatorio, como ocurre en la granulomatosis linfomatoide, en la que el infiltrado es de origen neoplásico, o en la infiltración neoplásica de los vasos contiguos a un tumor (2).

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con sintomatología general asociados con disfunción de uno o varios órganos. Entre los hallazgos habituales se incluyen fiebre, afectación del estado general, artralgias, dolor abdominal, hipertensión arterial, insuficiencia renal con sedimento urinario patológico o enfermedad neurológica. Algunas manifestaciones

clínicas son muy sugestivas de vasculitis, como la púrpura palpable, la mononeurítis múltiple (la *diabetes mellitus* y las vasculitis son las causas más frecuentes de este problema en países desarrollados), o la combinación de enfermedad pulmonar y renal (23, 24).

1. Clasificación de las vasculitis

El desconocimiento de la etiología y de la patogenia, que continúan siendo los criterios ideales a la hora de clasificar a las enfermedades, ha propiciado la proliferación de múltiples esquemas de clasificación. La mayoría de ellos se han basado en el tamaño de los vasos implicados y/o las alteraciones histológicas dominantes (vasculitis granulomatosas, de células gigantes, leucocitoclásticas, linfocíticas, eosinofílicas, etc.) así como en base a los mecanismos patogénicos. Sin embargo, como se señaló anteriormente, los rasgos histopatológicos no siempre se corresponden unívocamente con una determinada entidad clínica, por otra parte, en un mismo tipo de vasculitis pueden estar comprometidos vasos de distinto calibre (2, 24). La Conferencia de Consenso de Chapel Hill en 1992 intentó establecer unos límites entre unas vasculitis y otras, pero se limitó a clasificar tan solo 10 de las enfermedades vasculíticas, y quedaron excluidas de la clasificación sin una razón aparente, un importante grupo de vasculitis (Anexo 2) (2, 24). Además, la mayoría de las clasificaciones no contemplan que, junto a las vasculitis “primarias”, existen otras “secundarias” a una enfermedad de base. La clasificación de Lie y la de Watts y Scott en 1997 (Anexo 3) consideran esta circunstancia pero, al igual que otros muchos esquemas de clasificación, dejan de tener en cuenta las vasculitis localizadas (22, 24).

La ausencia de una clasificación universalmente aceptada de las vasculitis sistémicas ha sido compensada en la práctica clínica por la consideración según el calibre de los vasos afectados como vasculitis de grandes, medianos y pequeños vasos. Las vasculitis de pequeños vasos lesionan fundamentalmente las arteriolas, capilares y vénulas post-capilares y son las más comunes en adultos. Recientemente, las vasculitis de pequeños vasos han podido ser clasificadas en 3 categorías en base a sus características inmunológicas, las asociadas a la presencia de:

- ANCA: en las que se incluyen la poliangitis microscópica, la granulomatosis de Wegener, la glomerulonefritis crecéntica pauci-inmune, y el síndrome de Churg-Strauss.
- Inmunocomplejos
- Anticuerpos anti-membrana basal glomerular.

Los ANCA constituyen marcadores serológicos de gran valor clínico que orientan el diagnóstico diferencial hacia este estrecho grupo de procesos clínico patológicos vasculares y la detección oportuna de estos auto-anticuerpos permite la rápida instauración de tratamientos inmunosupresores para prevenir el daño terminal de los órganos (5).

2. Etiología de las vasculitis.

Aunque se desconocen la etiología y los mecanismos patogénicos operativos en las vasculitis, el concepto actual es que diversos agentes externos (infecciosos, farmacológicos y ambientales) al incidir sobre un individuo genéticamente predispuesto actúan como desencadenantes de una serie de procesos mal conocidos que culminan en el desarrollo de infiltrados inflamatorios localizados en la pared de los vasos (2).

Diversos estudios han establecido en determinados casos de vasculitis una relación epidemiológica con la exposición a algún factor exógeno; aunque no en todos los casos ha podido establecerse una relación causal con esos factores, sí podrían tener un papel desencadenante de la lesión vascular y, en todo caso, representan un punto de partida de gran interés a la hora de investigar la existencia de posibles antígenos provocadores de vasculitis. Dentro de los agentes etiológicos que se han implicado se encuentran las infecciones, fármacos (vasculitis por hipersensibilidad) y otros factores ambientales (2, 23).

a. Agentes farmacológicos

Un 45 a 53% de los pacientes con vasculitis leucocitoclástica cutánea tienen el antecedente de haber ingerido algún fármaco, frecuentemente antibióticos β -lactámicos o sulfamidas, así como alopurinol, diversos agentes antiepilépticos o anticonvulsivos y, aunque de uso menos extendido, factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulante de

granulocitos (G-CSF), factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e interferón. Los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) y las inmunoglobulinas intravenosas también se cuentan entre los desencadenantes de una vasculitis leucocitoclástica. Es frecuente la asociación de poliarteritis nodosa (PAN) con la administración de vacunas alergénicas hiposensibilizantes (2,3).

También se han documentado casos de vasculitis tras inmunizaciones frente a hepatitis B, neumococo e influenza. El mecanismo patogénico implicado en estas vasculitis secundarias a fármacos parece relacionado con una reacción de hipersensibilidad tipo III mediada por inmunocomplejos. Los fármacos anti-tiroideos, etimazol, carbimazol y sobre todo propiltiouracilo, pueden causar vasculitis asociadas a ANCA, aunque es mucho más frecuente que provoquen ANCA positivos sin manifestaciones clínicas de vasculitis. Esta positivización de los ANCA también se ha observado con otros fármacos, como hidralacina y minociclina (2).

b. Agentes infecciosos

Aunque se han descrito casos de vasculitis supuestamente relacionadas con infecciones bacterianas (*Rickettsia*, *Salmonella*, *Brucella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycobacteriae*, sífilis), micóticas (*Candida*, *Aspergillus*) y parasitarias (*Toxoplasma*, *Trichomonas*, *Entamoeba*, *Echinococcus*, *Ascaris lumbricoides*), ningún estudio ha podido demostrar contundentemente que la infección sea causante de la vasculitis. La situación es distinta en el caso de ciertos virus, cuya implicación etiológica está claramente demostrada. El virus de la hepatitis B (VHB) ocasiona de un 20 - 40% de casos de PAN, en los que no solo se detectan marcadores de la infección por el virus, sino que también se puede demostrar antígeno vírico en los inmunocomplejos y la vasculitis responde al tratamiento antivírico (26).

Menos claro es el papel del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en vasculitis tan diversas como la PAN, vasculitis por hipersensibilidad y vasculitis aislada del sistema nervioso central, ya que las múltiples infecciones que sufren estos pacientes enturbian el posible papel patogénico del virus (26).

c. Factores ambientales

Estudios de casos-controles han puesto de manifiesto una posible relación etiológica entre ciertos aerosoles y pesticidas con la granulomatosis de Wegener y entre actividades agropecuarias y diversos tipos de vasculitis. Otros estudios sugieren una relación entre vasculitis relacionadas con ANCA y exposición a la sílice. Sin embargo, se necesitan más estudios confirmatorios (6).

d. Factores genéticos y raciales

Ciertas vasculitis muestran una clara tendencia a presentarse en determinados grupos raciales. Es el caso de la arteritis temporal de células gigantes (ATCG), que parece tener mayor incidencia entre pacientes de raza blanca del norte de Europa, de las enfermedades de Takayasu y de Kawasaki que inciden preferentemente en etnias orientales, o de la enfermedad de Behçet que tiene mayor incidencia en habitantes de los países del Mediterráneo oriental y asiáticos. Todo ello sugiere la existencia de factores genéticos en la patogenia de las vasculitis. En el terreno de las asociaciones con el sistema HLA, la más consistente es la encontrada entre la ATCG y HLADR β 1* 04 con una secuencia de aminoácidos de la segunda región hipervariable de la cadena HLA DR β . La enfermedad de Behçet se ha relacionado con HLA-B51 en los países asiáticos y con HLA-B57 en Europa y EE.UU., y la enfermedad de Takayasu se asocia con HLA-B52 en Japón y Corea y con HLA-B5 en pacientes hindúes (2).

3. Patogenia de las vasculitis

El mecanismo de las vasculitis se reconoce por las hipótesis que relacionan a los ANCA, con los anticuerpos anti-célula endotelial (AAC) y con una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T. Las vasculitis son consecuencia de interacciones complejas entre elementos inmunes, mediadores de la inflamación, moléculas de adhesión y trastornos en el sistema de la coagulación, en las que la célula endotelial es la protagonista, mientras que la función de los inmunocomplejos ha quedado relegada a un segundo plano (2).

El mecanismo patogénico fundamental es el depósito de complejos inmunes, demostrado en las vasculitis leucocitoclásticas, en la púrpura de Henoch-Schönlein y en las vasculitis necrosantes del grupo de la poliarteritis nodosa. Otros mecanismos implicados son la

producción de ANCA, anticuerpos anti-célula endotelial y la respuesta inmunológica mediada por células T frente a antígenos presentes en la pared arterial. Sea cual sea la etiología y patogenia, el resultado es la aparición de un infiltrado denso de leucocitos PMN y células mononucleares. Estas células producen mediadores (citocinas y factores de crecimiento) capaces de perpetuar el proceso inflamatorio mediante la producción de factores quimiotácticos como IL-1, IL-4 y α -TNF, con la consiguiente aparición de manifestaciones sistémicas (pérdida de peso, fiebre) y oclusión vascular (por espasmo, trombosis, o proliferación de la íntima con fibrosis). En algunos casos puede añadirse el efecto de factores moduladores como hormonas sexuales (algunas vasculitis como la enfermedad de Takayasu afectan de manera preferente a mujeres en edad fértil) y el sustrato genético (asociación HLA-DR β 1-arteritis temporal y HLA B51-enfermedad de Behçet) (23).

a. Formación y depósito de inmunocomplejos

Algunas de las vasculitis reúnen características tales como presencia de crioglobulinas, consumo de complemento, inmunocomplejos circulantes (IC) o depósitos hísticos de inmunoglobulinas y componentes del complemento, que sugieren que pueden ser consecuencia de un mecanismo por depósito de inmunocomplejo. Estos inmunocomplejos están constituidos por la unión de una o varias moléculas de antígeno con una o varias moléculas de anticuerpo. En circunstancias fisiológicas los inmunocomplejos desempeñan la importante función de facilitar la captación de antígenos por parte del sistema fagocítico mononuclear (SMF), que los elimina. En determinadas circunstancias, los inmunocomplejos no son aclarados del torrente circulatorio, permanecen circulantes y se depositan en los tejidos, donde producen alteraciones a través de un mecanismo de hipersensibilidad tipo III. La presencia de C3b en los IC es clave para que sean captados por los eritrocitos y las células del SMF, a través de receptores específicos para este factor (receptores CR1) en la superficie del hematíe. La liberación de los componentes del sistema del complemento C3a y C5a, conocidos como “anafilotoxinas”, promueve el desplazamiento de los neutrófilos al foco de lesión y pone en marcha su degranulación, con la consiguiente liberación de sustancias que median vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular así como inflamación, a través de la producción de citocinas proinflamatorias (interleucina 1 [IL-1], TNF- α). La activación del

sistema del complemento a partir de C5 da lugar al “complejo de ataque a la membrana” (C5b-C9), que lesiona a la célula endotelial. Un fenómeno también esencial en las vasculitis, la agregación plaquetaria y la trombosis, se explica a través de la exposición del colágeno subendotelial, potente estímulo que pone en marcha los mecanismos de la coagulación (13, 2). Así, la formación y el depósito de inmunocomplejo son un mecanismo que induce:

- Acumulación de neutrófilos,
- Aumento de la permeabilidad vascular,
- Lesión de la célula endotelial y
- Trombosis.

Se considera que el depósito de inmunocomplejo constituye el mecanismo fisiopatológico preferente en la mayoría de las vasculitis secundarias (crioglobulinemia mixta relacionada con virus, púrpura de Schönlein-Henoch, PAN y vasculitis leucocitoclástica de hipersensibilidad) (2). Sin embargo, ni en todas las vasculitis hay datos para sospechar un mecanismo por inmunocomplejos, ni todas las situaciones en las que hay IC conducen a vasculitis, de manera que es seguro que existen otros mecanismos patogénicos (13, 2).

b. Papel de los ANCA en la patogenia de la vasculitis

Dada la estrecha relación existente entre estas vasculitis y los ANCA, desde su descubrimiento se sospechó que estos anticuerpos podían desempeñar un papel patogénico en ellas, hasta ahora se ha apoyado en evidencias indirectas obtenidas *in vitro*, que se han confirmado recientemente mediante un modelo *in vivo* en el que se ha conseguido inducir glomerulonefritis y vasculitis en ratones a los que se les transfirieron ANCA anti-MPO (2).

Las dos teorías más aceptadas del papel de los ANCA en la patogenia de las vasculitis implican la intervención de un superantígeno (sAg) o de una apoptosis deficiente. Los sAg son potentes estimuladores de la respuesta inmune procedentes de diversos agentes infecciosos (las toxinas del estafilococo y del estreptococo entran dentro de esta categoría), capaces de activar grandes poblaciones de células T. Los ANCA son producidos por linfocitos B autorreactivos con o sin la participación de los linfocitos T. La segunda teoría propone que la producción de ANCA se debe a una apoptosis deficiente de los neutrófilos o a una eliminación deficiente de

sus restos apoptóticos que dejarían fragmentos de las células destruidas expuestos al sistema inmune, lo que provocaría una respuesta humoral; de hecho, los ANCA pueden interactuar con constituyentes de la superficie de los neutrófilos apoptóticos (2).

La teoría de la “secuencia ANCA-citocinas” trata de explicar de que manera intervienen los ANCA en la patogenia de la lesión vascular explicando que tras un fenómeno inflamatorio, como una infección, los PMN estimulados por citocinas de los macrófagos (IL-8, TNF) se activan y tiene lugar una translocación de las enzimas PR3 y MPO desde el citoplasma a la superficie de la membrana. Los antígenos diana de los ANCA quedarían así expuestos en la superficie de los neutrófilos activados. Adicionalmente, la MPO liberada puede depositarse en la superficie de otros neutrófilos no activados quienes se convertirían en portadores pasivos. El ANCA reconocería el antígeno expuesto en unos y en otros, se uniría a ellos y provocaría una segunda oleada de activación de los neutrófilos con liberación de enzimas y radicales libres de oxígeno y el consiguiente daño al endotelio. Por otra parte, en la superficie de las células endoteliales pueden exponerse moléculas tanto de PR3 como de MPO, ya sea como consecuencia de su síntesis por parte de la propia célula endotelial, o como moléculas captadas desde la circulación por la superficie endotelial, por lo que los ANCA podrían interactuar con sus antígenos en la superficie de la propia célula endotelial, dañándola y amplificando la cascada lesiva. Los monocitos también pueden ser activados por los ANCA, ya que comparten antígenos con los neutrófilos contra los que se dirigen los ANCA. En estas vasculitis pueden producirse granulomas en cuya formación participan estas células (2,11, 21).

c. Anticuerpos anti-célula endotelial

Se han detectado anticuerpos contra estructuras de la célula endotelial (AAC) tanto en vasculitis primarias (enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behçet, GW, poliangeítis microscópica), como en vasculitis secundarias (vasculitis del lupus eritematoso sistémico [LES], vasculitis reumatoide), en enfermedades no vasculíticas pero con componentes vasculares (esclerodermia, *diabetes mellitus*) e incluso en enfermedades sin aparente participación vascular. Algunos AAC son anticuerpos antifosfolípido que se unen a la β 2-glicoproteína de la membrana de la célula endotelial, mientras que otros van dirigidos a antígenos inducidos en la superficie de las células endoteliales tras su activación por citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF o interferón gamma (IFN- γ), y otros reconocen antígenos constitutivos de dichas

células (Anexo 4). Los mecanismos por los que los AAC pueden producir daño vascular incluyen citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, activación del complemento a partir de los complejos Ag-Ac formados en la superficie de la célula endotelial y aumento de la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales (2, 21).

Sin embargo se ha demostrado mediante estudios *in vitro* que la mayoría de los AAC no son citotóxicos *per se* ni en presencia de complemento, por lo que su papel patogénico es aún dudoso (2).

d. Mecanismos mediados por linfocitos T

Los mecanismos explicados hasta el momento no aclaran totalmente la patogenia de las vasculitis en las que la formación de granulomas es un hecho característico, fundamentalmente, la arteritis de células gigantes, la GW y la arteritis de Takayasu. El infiltrado inflamatorio en estas vasculitis está compuesto fundamentalmente por macrófagos y linfocitos T activos. Está demostrada la activación de células T, evidenciada por los niveles elevados de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo II y de INF- γ tras una estimulación no específica, lo que indica una respuesta Th-1. También existen datos que indican que los linfocitos T proliferan en respuesta al contenido de los gránulos azurófilos y a la PR3 y se ha demostrado que PR3 y MPO promueven la proliferación de los linfocitos CD4+ de pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (2, 21). Se ha observado también que la IL-10 (conocido antagonista de la activación de los monocitos) puede inhibir esta proliferación de linfocitos T, algo relevante debido a su potencial utilidad terapéutica; otro hallazgo fue la correlación de los linfocitos B con la actividad de la enfermedad, mientras que la activación de los linfocitos T persiste durante la remisión indicando una alteración intrínseca del sistema inmune (Anexo 5). Todos estos hallazgos demuestran la importancia que la inmunidad celular tiene en la patogenia de las vasculitis asociadas a ANCA (2).

En la ATCG, el infiltrado inflamatorio está compuesto fundamentalmente por linfocitos T CD4+ (que producen IL-2 e IFN- γ), células gigantes, macrófagos que expresan moléculas de adhesión (LFA-1, LFA-3 e ICAM-1) y moléculas HLA-DR y, en menor cantidad, linfocitos B. El INF- γ es un potente activador de los macrófagos que a su vez producen IL-6. Mientras que el infiltrado inflamatorio parece el causante del daño estructural vascular, la sintomatología

sistémica (fiebre, pérdida de peso, elevación de reactantes de fase aguda), parece ser consecuencia de IL-6, IL-1 y TNF, habiéndose encontrado correlación entre los niveles de IL-6 y la actividad de la enfermedad (2, 21). Existe la suposición de que los linfocitos T de las lesiones de las vasculitis se activan como consecuencia de un reconocimiento antigénico específico. Esta suposición está avalada por estudios que han demostrado una expansión oligoclonal de linfocitos T en biopsias de pacientes con ATCG (27).

La existencia de células dendríticas, eficientes presentadoras de antígeno, en muestras de biopsias temporales de pacientes con esa misma enfermedad apoya esa hipótesis (28).

e. Papel del endotelio y de las moléculas de adhesión

El endotelio vascular, revestimiento interno del árbol circulatorio, es considerado un importante órgano regulador de la inmunidad y de la hemostasia, un elemento fundamental del proceso inflamatorio y el verdadero órgano “diana” en las vasculitis (2, 13). En primer término, el endotelio forma una barrera de contención para los componentes de la circulación y una superficie de intercambio entre dichos componentes y los tejidos. En ese intercambio, la célula endotelial desempeña funciones reguladoras sobre el tráfico de los leucocitos entre la circulación y los tejidos intersticiales. Expresa receptores para muchas citocinas, péptidos vasoactivos y quimiotácticos y moléculas de adhesión celular (MAC). Es capaz de sintetizar y expresar en su superficie muchas de esas moléculas. En circunstancias normales, la célula endotelial permanece en estado “inactivo”, es decir expresa una mínima cantidad de MAC en su superficie, lo que resulta en un efecto hipoadhesivo para los leucocitos (2, 13, 21). A consecuencia de estímulos lesivos, el endotelio resulta activado y expresa en su membrana diversos tipos de MAC, que lo convierten en hiperadhesivo para los leucocitos circulantes. La secreción por parte de la célula endotelial de otras sustancias de acción quimotáctica, como el factor activador de plaquetas (PAF) e IL-8, atrae y activa más leucocitos por migración a través del endotelio (diapédesis). La interacción de todos esos elementos permite explicar los mecanismos a través de los cuales las células del torrente sanguíneo atraviesan la barrera endotelial y se localizan en la propia pared vascular formando los infiltrados inflamatorios que definen a las vasculitis. En ese proceso están implicadas de una forma secuencial las MAC y sus respectivos contrarreceptores o “ligandos”, en lo que se ha llamado la “cascada de la adhesión” (2, 13, 21).

Las MAC son proteínas que se exponen en la superficie de los leucocitos, plaquetas y células endoteliales. Median la adherencia entre leucocitos y endotelio, conduciendo al reclutamiento de éstos en los focos de inflamación, así como entre las plaquetas y el endotelio, promoviendo trombosis (13).

Las MAC han sido clasificadas de acuerdo con su estructura, en varias familias:

- La familia de las *selectinas* se expresa en los leucocitos así como en células endoteliales y plaquetas activadas (selectina-L [leucocitaria], selectina-E [endotelial] y selectina-P [plaquetaria]); desempeñan un papel en las fases iniciales de la adhesión (marginación y rodamiento) del leucocito a la pared endotelial, que tienen lugar preferentemente a nivel de las vénulas postcapilares (2, 13).
- La familia de las *integrinas* se clasifica en varias subfamilias, de las cuales la más relevante es la subfamilia de las integrinas leucocitarias o β 2-integrinas, a la que pertenecen LFA-1, Mac-1 y p150,95; intervienen en la fase de adhesión estable de los leucocitos a la célula endotelial.
- La superfamilia de las *immunoglobulinas*, asimismo muy ubicuas, está constituida por ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1 y PECAM-1; esta última se concentra en las uniones intercelulares del endotelio donde tiene un papel en la adhesión entre las propias células endoteliales; media la migración de los leucocitos y monocitos entre dichas uniones (2, 13).

En general las MAC leucocitarias se expresan constitutivamente mientras que las de las células endoteliales se expresan bajo condiciones de activación. La “cascada de la adhesión” tiene lugar en 5 estadios sucesivos:

- a) contacto y marginación de los leucocitos del flujo sanguíneo,
- b) rodamiento de los leucocitos sobre la pared endotelial,
- c) adhesión estable,
- d) diapédesis o migración a través del endotelio y
- e) migración intersticial y funciones efectoras.

Estudios *in vivo*, utilizando microscopía intravital, indican que la diapédesis ocurre en las vénulas postcapilares más que en las arteriolas, probablemente propiciada por las condiciones

de un flujo remansado. Las células reclutadas en primer término son los neutrófilos y más tarde, los leucocitos mononucleares (2). El primer paso, la marginación de los leucocitos hacia la zona más periférica de la corriente del flujo sanguíneo, es un proceso que parece depender de factores hemodinámicos, sin intervención de las MAC. En la segunda fase los leucocitos sufren una deceleración progresiva y comienzan a “rodar” sobre el endotelio, superando las fuerzas hidrodinámicas impuestas por el flujo venular, que son aproximadamente de 1-5 dinas/cm². Este “rodamiento” está mediado fundamentalmente por las selectinas, aunque parece intervenir también VCAM-1. Los neutrófilos pueden girar tanto sobre la superficie del endotelio como sobre otros neutrófilos ya adheridos, utilizando el sistema selectina-L/PSGL-1. La tercera fase de detención y adhesión estable de los leucocitos a la superficie endotelial requiere la intervención de las integrinas y su unión a ICAM-1 y VCAM-1(2).

Posteriormente los leucocitos extienden pseudópodos hacia los bordes de las células endoteliales y penetran entre las mismas, comenzando así la fase de migración en la que intervienen los sistemas integrinas/ICAM-1, integrinas/VCAM-1 y PECAM-1/PECAM-1. En el quinto y último estadio de la cascada, los leucocitos, localizados ya en el espesor de la pared vascular, al otro lado del endotelio, son activados por quimiocinas y comienzan sus funciones efectoras, tales como secreción de citocinas, fagocitosis y degranulación, hechos con los que se inicia el proceso inflamatorio de la vasculitis (2).

f. Agregación plaquetaria y trombosis

Las células endoteliales “inactivas” tienen una función anti-trombótica a través de varios mecanismos. En primer lugar, de una forma pasiva, forman una barrera que evita el contacto de las plaquetas y las proteínas de la coagulación con la matriz colágena subendotelial, fuertemente trombogénica; en segundo lugar, segregan dos potentes inhibidores de la agregación plaquetaria: la prostaciclina y el óxido nítrico; finalmente, sintetizan proteína S y activador tisular del plasminógeno (TPA), inhibidores ambos de la coagulación (13). Por el contrario, la célula endotelial “activada” es fuertemente protrombótica a través del aumento de producción del inhibidor del TPA, el cual inhibe la fibrinólisis. Por otra parte, la pared endotelial lesionada expone componentes de la matriz subendotelial, tales como colágeno y factor de Von Willebrand, que promueven la adhesividad y la agregación plaquetaria. Así pues, el daño al endotelio conduce por varias vías a la pérdida de su función anticoagulante y a la

adquisición de mecanismos procoagulantes que producirán trombosis, uno de los aspectos cardinales en las vasculitis (2, 13).

4. Diagnóstico de vasculitis

Las pruebas básicas del laboratorio como la creatinina, enzimas musculares, estudios de función hepática, velocidad de sedimentación globular (VSG), pruebas de hepatitis, sedimento urinario y radiología son fundamentales en el diagnóstico de algunos tipos de vasculitis para establecer qué órganos están afectados y el grado de afectación clínica. En algunos casos es necesario añadir el estudio del líquido cefalorraquídeo, estudios de imagen del sistema nervioso central, pruebas de función pulmonar y cultivos microbiológicos. Además, se dispone de pruebas más específicas de vasculitis que son determinantes para el diagnóstico. Una prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) positiva sugiere la presencia de una enfermedad del tejido conectivo subyacente, en particular de lupus eritematoso. Se detectan niveles bajos de complemento en la crioglobulinemia y la vasculitis hipocomplementémica, pero a diferencia de las colagenopatías, la hipocomplementemia no aparece en la mayoría de las vasculitis. La presencia de ANCA dirigidos contra MPO o PR3 resulta de gran ayuda en el diagnóstico de granulomatosis de Wegener (90% c-ANCA/PR3 positivos), poliangeitis microscópica (70% p-ANCA/MPO positivos) y el síndrome de Churg Strauss (60-75 % p-ANCA/MPO positivos). Los ANCA tienen además un papel importante en el seguimiento de estas enfermedades, puesto que sus niveles aumentan en relación con los brotes de actividad (24).

C. Enfermedades de la colágena

Las enfermedades del tejido conectivo son un grupo heterogéneo de entidades que se caracterizan por tener una base etiopatogénica de naturaleza autoinmune. Son el prototipo de enfermedad sistémica, puesto que casi todos los órganos del cuerpo humano pueden verse involucrados a lo largo de su evolución, ya sea de forma simultánea o sucesiva (23).

Existen cinco patologías del tejido conectivo en las cuales hay presencia de vasculitis, en algún determinado periodo de la enfermedad, estas son:

- Lupus eritematoso sistémico

- Artritis reumatoidea
- Poliarteritis nodosa
- Esclerosis múltiple
- Dermatomiositis

1. Lupus eritematoso sistémico (LES)

El LES es una enfermedad autoinmunitaria sistémica relativamente frecuente (4:1), que afecta mas a mujeres comprendidas en la edad de 15 a 55 años y cursa en brotes con vasculitis multiorgánica (13, 35). La relación mujer - hombre presenta variaciones asociadas con la edad, ya que es de 7 a 1 en los niños y de 9 a 1 entre los adultos jóvenes, en personas de edad avanzada es de 5 a 1 (13). Caracterizada por la aparición de manifestaciones clínicas multisistémicas y por la presencia en la sangre de anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo y otros antígenos intracelulares.

La prevalencia de la enfermedad en la población general se encuentra entre 4 y 250 casos por cada 100.000 habitantes; sin embargo, estas estadísticas varían a través del mundo, encontrándose que en Norteamérica, Asia y en el norte de Europa afecta a 40 de cada 100.000 habitantes, con una mayor incidencia entre la población hispana y afroamericana. Los sujetos pertenecientes a estos grupos raciales suelen manifestar una enfermedad de curso más grave, fenómeno que ha sido atribuido por algunos expertos a factores socioeconómicos y ambientales (19).

Cerca del 80% de los casos corresponde al grupo de mujeres en edad fértil, de tal manera que se estima que 1 de cada 1.000 mujeres jóvenes se ve afectada por la enfermedad. La causa desencadenante permanece desconocida, aunque muchas observaciones sugieren que intervienen factores genéticos, hormonales y ambientales. El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune, caracterizada por una excesiva producción de auto-anticuerpos, la formación de complejos inmunes y el desarrollo de daño tisular mediado por mecanismos inmunológicos (19).

En los pacientes con LES se producen auto-anticuerpos dirigidos contra múltiples antígenos que pueden ser ácido nucléico o no. Muchos de los auto-anticuerpos fijan complemento y, por tal razón, dañan los tejidos blanco (27).

a. Manifestaciones clínicas

El LES no presenta un solo patrón clínico característico. El inicio puede ser agudo o insidioso. Los síntomas constitucionales son fiebre, pérdida de peso, malestar general y letargo. Es posible que estén afectados todos los aparatos y sistemas (13). La mayoría de los síntomas se deben a una vasculitis por una reacción mediada por complemento (tipo III), siendo rara la reacción por anticuerpos citotóxicos (tipo II) (anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia). Muchas de las manifestaciones clínicas son consecuencia del daño tisular debido a vasculopatía mediada por complejos inmunes; otros hallazgos clínicos como trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia y el síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF) son ocasionados por el efecto directo de los anticuerpos sobre moléculas localizadas en la superficie de las células o contra componentes séricos (33). El cuadro clínico del LES es muy variable, tanto al inicio como en la evolución de la enfermedad. Puede haber compromiso del estado general, así como de piel, articulaciones, riñón, pulmones, sistema nervioso, sangre y corazón (Anexo 6) (13, 33). Es decir, puede comprometer cualquier órgano con una intensidad variable de un paciente a otro (22, 33).

b. Diagnóstico

No existe una prueba inequívoca para el diagnóstico del LES. Por ello, generalmente se recurre a los criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology: ACR) (Anexo 7), que son ampliamente aceptados, aunque fueron diseñados con fines de investigación para permitir la comparación de grupos homogéneos de pacientes en estudios clínicos (6, 7, 27). Para ser clasificado como LES, un paciente debe tener cuatro o más criterios, pero no se requiere que estén presentes simultáneamente. Estos criterios no son diagnósticos, ya que inicialmente puede haber compromiso de uno o pocos órganos y pueden pasar meses o años antes de que el paciente cumpla cuatro criterios para su clasificación como LES. Por el contrario, en algunas ocasiones, enfermedades como la lepra o la endocarditis bacteriana sub aguda pueden tener cuatro o más de los criterios y ser equivocadamente considerados como pacientes con LES (27).

El diagnóstico diferencial del LES incluye otras enfermedades autoinmunes, procesos infecciosos, tumorales, hematológicos, etc. Otras manifestaciones clínicas que hacen sospechar la presencia de LES, pero no están incluidas en los criterios de clasificación son la

presencia de fiebre prolongada, malestar general, alopecia, fenómeno de Raynaud y vasculitis. Al final, el diagnóstico de LES se hace tras una cuidadosa revisión de la historia clínica y del examen físico, asociada a exámenes de laboratorio de rutina y pruebas inmunológicas especializadas (7).

La evaluación inicial del paciente debe tener en cuenta las manifestaciones constitucionales de la enfermedad y el compromiso de los diferentes órganos mediante una historia clínica y un examen físico cuidadoso. Una vez se plantea la sospecha clínica de LES se debe realizar una evaluación de laboratorio inicial que incluya cuadro hemático, velocidad de eritrosedimentación, recuento de plaquetas, glicemia, uroanálisis, creatinina, serología luética (VDRL), pruebas de coagulación (tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina) y la determinación de anticuerpos antinucleares (AAN) (19).

La determinación de AAN por inmunofluorescencia indirecta es el examen de laboratorio más utilizado en el diagnóstico de LES. Más del 95% de los pacientes con LES presenta AAN positivos (19).

Entre las pruebas de laboratorio especializadas esta la determinación de anticuerpos anti-ADN nativo, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, factor reumatoideo, anticuerpos antifosfolípido y estudios del complemento, C3 y C4, para apoyar o confirmar el diagnóstico clínico, establecer la presencia de subgrupos del LES o como determinantes de la actividad y pronóstico de la enfermedad (19).

Los anticuerpos anti-DNA nativo se presentan en el 50-70% de los pacientes con LES, con una especificidad y valor predictivo positivo de más del 95%. La presencia de estos anticuerpos, en general, refleja actividad en el LES, especialmente si están asociados a niveles de complemento bajos, pero se presentan suficientes excepciones para hacer que la determinación de sus niveles sea de valor limitado en muchos pacientes. La asociación más estrecha de los anticuerpos anti-DNA nativo ha sido con la presencia de nefritis. Sin embargo, muchos pacientes pueden tener niveles altos de estos anticuerpos y por largos períodos de tiempo sin presencia de compromiso renal. Otros anticuerpos pueden detectarse en paciente con LES y solicitarse de acuerdo a la situación clínica y al criterio del especialista, como los anti-RNP, anti-tiroglobulina, anti-microsomales, anti-histona, anti-proteína P y los ANCA utilizados como marcador sensible y específico de vasculitis activa. (19).

c. **Tratamiento**

Según la gravedad, quizás no se requiera tratamiento alguno, o bien este deba ser mínimo (antiinflamatorios no esteroides, antipalúdicos) o intensivo (corticosteroides, citotóxicos). Cuando la artritis es el síntoma predominante y no están afectados otros aparatos o sistemas de manera significativa, la aspirina a grandes dosis u otro antiinflamatorio no esteroide de acción rápida puede ser suficiente para aliviar los síntomas. Si la piel o mucosa están afectadas predominantemente se utilizan antipalúdicos (hidroxicloroquina o cloroquina) y los corticosteroides tópicos. Los antipalúdicos pueden también resultar efectivos en el tratamiento de la enfermedad sistémica. Los corticosteroides sistémicos en el LES grave, pueden suprimir la actividad de la enfermedad y prolongar la vida. Las propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias de estos fármacos quizá tengan una función significativa en su eficacia terapéutica. Si el estado inmunitario del individuo no mejora, o si aparecen efectos colaterales graves por la terapéutica con corticosteroides, se indica el tratamiento inmunosupresor con citotóxicos como ciclofosfamida, azatioprina o metotrexato. La administración intravenosa intermitente con ciclofosfamida es un medio práctico y efectivo para tratar la nefritis lúpica o el lupus del sistema nervioso central (7).

2. **Artritis Reumatoide (AR)**

Es una enfermedad inflamatoria crónica, recidivante y sistémica, que afecta principalmente las articulaciones. Es mas frecuente en mujeres en una relación 3:1. La enfermedad tiene un inicio característico en las articulaciones pequeñas de manos y pies; progresa de manera centrípeta y simétrica. En ancianos puede presentarse afección de las articulaciones grandes proximales. Son frecuentes las deformidades. Las manifestaciones extra articulares son vasculitis, atrofia de piel y músculo, nódulos subcutáneos, serositis, neumonitis, linfadenopatía, esplenomegalia y leucopenia (5, 7).

Las características inmunitarias principales se mencionan:

- Presencia de factor reumatoide (auto-anticuerpos dirigidos contra la porción Fc de IgG) en suero y liquido sinovial.
- Infiltración de linfocitos y macrófagos activados en el tejido sinovial.
- Producción local de factor de necrosis tumoral alfa y otras citocinas proinflamatorias en el tejido sinovial inflamado.

Aun se desconoce la causa de la AR. Al parecer la enfermedad es el resultado de una respuesta autoinmune desencadenada por un evento ambiental en un individuo genéticamente susceptible. No existe consenso respecto a la identidad de infecciones iniciadoras potenciales o de otros eventos ambientales. La herencia de ciertos alelos HL-DRB1 aumenta el riesgo relativo de AR en muchas, mas no en todas, las poblaciones estudiadas (7).

La relación con los polimorfismos HLA-DRB1 proporciona evidencia circunstancial de que el reconocimiento de antígenos por parte de células T desempeña una función importante en la patogenia de la AR. Las células T son un componente sobresaliente del infiltrado inflamatorio de tejido sinovial reumatoide. Estas células T sinoviales poseen un fenotipo de memoria y parecen ser policlonales; se desconoce su especificidad antigénica. Aunque existen reportes que documentan la preferencia por la producción de citocinas tipo TH1 por parte de estas células, la observación mas notable es la escasez general de citocinas derivadas de células T en el tejido sinovial; en contraste, existe una amplia gama de productos derivados de macrófagos fácilmente detectables, los cuales incluyen citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1, que tienen la capacidad para activar fibroblastos y otras células sinoviales para producir metaloproteinasas de matriz implicadas en la degradación del cartílago. De acuerdo con una hipótesis, los macrófagos dirigen gran parte de la inflamación sinovial que tiene lugar en la artritis reumatoide, teniendo las células T una participación muy importante como las iniciadoras de la sinovitis, pero no intervienen en su propagación. El infiltrado sinovial también contiene células B activadas y el tejido sinovial es un sitio donde se lleva a cabo la producción de factores reumatoides (anticuerpos específicos contra la región Fc de IgG). Los complejos inmunitarios formados por IgG y el factor reumatoide se pueden fijar al complemento, amplificando así el proceso inflamatorio. A diferencia del predominio de células mononucleares en los tejidos sinoviales reumatoides, los PMN predominan en el líquido sinovial. Los neutrófilos contribuyen a la inflamación articular a través de la producción de prostaglandinas, así como la liberación de enzimas proteolíticas y especies reactivas al oxígeno (1,5).

El factor reumatoide (FR) puede tener una función importante en la causa de la enfermedad extra-articular. Los pacientes con vasculitis reumatoide tienen títulos aumentados

de factores reumatoides de IgG; IgA y de IgM monomérica y pentamérica. Los complejos antígeno-anticuerpo aplicados a animales de experimentación en presencia de factor reumatoide IgM originan vasculitis necrosante. Los complejos inmunitarios inician la inflamación vascular por la activación del complemento. El factor reumatoide IgM también se ha detectado en arteriolas y paredes alveolares adyacentes a los nódulos cavitarios (7).

a. Manifestaciones clínicas

La edad habitual del inicio es de 20 a 40 años. En la mayor parte de los casos, la enfermedad se presenta con manifestaciones articulares, como rigidez y dolor articular que, en general son peores en la mañana y mejoran al paso del día. Estos síntomas se acompañan de signos de inflamación articular como tumefacción, aumento de temperatura, eritema y dolor a la palpación. La artritis es simétrica e incluye pequeñas articulaciones de manos y pies. Las grandes articulaciones (rodillas, caderas, codos, tobillo y hombros) en general se afectan mas tarde en el curso de la enfermedad, aunque en algunos sujetos predomina la afección de las articulaciones grandes. La columna cervical puede estar afectada; la columna lumbosacra y torácica casi nunca presentan trastornos. Las deformidades mas características de la mano son la desviación cubital de los dedos, la deformidad “en ojal” (flexión de las articulaciones interfalángicas proximales e hiperextensión de las articulaciones interfalángicas distales) y la deformidad “en cuello de cisne” (hiperextensión de la articulaciones interfalángicas proximales y flexión de las articulaciones distales, que resulta de contracturas de los músculos intrínsecos de la mano) (1).

De 20 a 25% de los pacientes tienen nódulos subcutáneos o superiósticos llamados nódulos reumatoides. Estos consisten en una zona central de necrosis fibrinoide de apariencia irregular, rodeada por un margen de células mononucleares con una zona externa de tejido de granulación que contiene células plasmáticas y linfocitos. Se considera que esto constituye la etapa tardía de la evolución de un proceso de vasculitis. Los nódulos maduros son masas firmes, no dolorosas, redondas u ovoides, que pueden ser móviles o fijas. También es posible encontrar nódulos reumatoides en el miocardio, pericardio, válvulas cardíacas, pleura, pulmones, esclerótica, duramadre, bazo, laringe y tejidos sinoviales. El compromiso pulmonar incluye pleuresía, neumonitis o fibrosis linfocítica intersticial, nodulosis pulmonar, bronquiolitis obliterante e hipertensión pulmonar. Las manifestaciones de la enfermedad

reumatoide cardiaca son pericarditis, miocarditis, insuficiencia valvular y trastornos en la conducción (1).

En la AR se presentan varios tipos de vasculitis. La más común es una vasculitis obliterante de vasos de pequeño calibre que produce infartos periungueales, hemorragias en “astilla” (petequias) y neuropatía periférica. Es menos frecuente la arteriolitis cutánea sub aguda asociada con ulceración isquémica de la piel. El tipo más frecuente de vasculitis reumatoide es la vasculitis necrosante de vasos grandes y medianos, indistinguible de la poliarteritis nodosa. Las anormalidades neurológicas principales en la AR incluyen nervios periféricos. Además de la neuropatía periférica concomitante con vasculitis, hay cierto número de síndromes de atrofiamiento, debido a constricciones por tejido inflamatorio peri articular o amiloide, en nervios que pasan a través de planos faciales estrechos. El síndrome del túnel carpiano es una complicación bien conocida de enfermedad de la muñeca; sin embargo, la atrofia también puede presentarse en codo, rodilla y tobillo (3).

b. Diagnóstico

En la exploración del paciente puede detectarse: articulaciones rígidas, hinchadas, dolorosas a la palpación y calientes; manos frías, sudorosas y con disminución de la fuerza de prensión; deformidad de la articulación metacarpofalángicas. En la enfermedad tardía puede presentarse subluxación y deformidad en la flexión de rodillas, tobillos, codos, muñecas, hombros, manos o pies (5). Suele existir una afectación proximal de las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas, muñeca, codo, rodilla, tobillo y articulaciones metatarsofalángicas durante más de 6 semanas consecutivas. También puede aparecer hinchazón o efusión de las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas o muñeca durante más de 6 semanas consecutivas y afectación articular simétrica (5). Así mismo, se pueden detectar nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas, en zonas de los extensores o en regiones yuxtaarticulares (3, 7, 28). En las pruebas sanguíneas puede aparecer: anemia normocrómica normocítica, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, leucocitosis, disminución de viscosidad y baja concentración de glucosa en el líquido sinovial. Factor reumatoide positivo en el 80% de los casos (28). A pesar de su nombre, el factor reumatoide no es específico de artritis reumatoide, ya que títulos elevados se pueden observar en otras enfermedades autoinmunes, en infecciones crónicas, en enfermedades malignas e incluso, en

sujetos aparentemente normales, en particular en anciano. Muchos pacientes son portadores de anticuerpos antinucleares. Los niveles séricos del complemento suelen hallarse normales, pero pueden estar bajos en presencia de vasculitis activa. Las crioglobulinas se observan a menudo en pacientes con vasculitis reumatoide (3). Radiológicamente estos pacientes presentan: osteopenia yuxtaarticular e hinchazón de partes blandas. Cuando la enfermedad está avanzada se detecta: angostamiento de los espacios intraarticulares, erosiones de los bordes de la articulación y subluxación (4). Se considera que hay AR si se cumplen 4 de los 7 criterios según la Asociación Americana de Reumatología de 1987:

- Rigidez matutina,
- Artritis en 3 o más articulaciones,
- Artritis en las articulaciones de la mano,
- Artritis simétrica,
- Nódulos reumatoides,
- Factor reumatoide sérico y
- Cambios radiológicos (28).

c. **Tratamiento**

Las medidas integrales, el tratamiento multidisciplinario y la terapia ocupacional son efectivas y fundamentales en el tratamiento de la AR así como también los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (28). El tratamiento con fármacos tiene el fin de disminuir la inflamación sinovial y así remitir síntomas y preservar la función articular (7, 34).

Todavía no se ha encontrado ningún agente terapéutico simple que resulte universalmente efectivo para la artritis reumatoide por lo que se ha convertido en una regla aplicar una combinación de drogas. Se han introducido varios agentes nuevos con mecanismos únicos de acción y se ha descubierto que producen diferentes grados de beneficio clínico. Entre estos agentes están: los antagonistas de los folatos y de la purina, los agentes alquilantes y antipiridaminas. Tanto el anticuerpo monoclonal quimérico factor alfa de necrosis tumoral (ratas/seres humanos) como la IL-1 recombinante humana antagonista del receptor, esperan por su aprobación para uso general, pero ya han sido sometidos a considerable estudio (34).

3. Dermatomiositis (DM)

Es un trastorno multisistémico de base autoinmune, en el que predomina la inflamación aguda o crónica del músculo estriado y de la piel (31, 35). Esta enfermedad se agrupa dentro de las miositis inflamatorias de carácter idiopático e inmunológico. En su inicio predomina la vasculitis de gravedad variable; más adelante se presenta un fenómeno de calcinosis en alrededor de un 50 a 60% de los pacientes. La afección puede aparecer en la infancia y en la edad adulta, y, al igual que en otras conectivopatías, se relaciona con determinados halotipos del sistema de histocompatibilidad HLAB8 y DR3 (35).

La inmunopatogenia consiste en el ataque de anticuerpos a los capilares intramusculares (vasculitis), lo que reduce el abastecimiento de sangre y daña la célula muscular (35).

Aproximadamente tres de cada 10 pacientes poseen auto-anticuerpos contra la proteína sintetasa de aminoácido ARNt, en particular, la forma llamada Jo. La presencia de anticuerpos contra la Jo se relaciona con numerosos trastornos intersticiales pulmonares y otras enfermedades inflamatorias (35).

Se considera un trastorno de origen multifactorial por su vinculación con algunos procesos infecciosos víricos y ciertas anormalidades de la inmunidad celular y humoral. Por lo tanto, se agrupa dentro de las enfermedades inflamatorias crónicas del músculo estriado y de la piel como parte de las enfermedades vasculares del tejido conectivo, ya que sus alteraciones clínicas y de laboratorio son, en general, comunes a este tipo de trastornos. Se han evidenciado algunos mecanismos desencadenantes, como la presencia de anormalidades en la inmunidad celular condicionada por citotoxicidad, dependientes de las linfocinas contra las células musculares. También se ha propuesto un mecanismo en el que depósitos de complejos inmunes condicionan la afección sistémica característica de esta enfermedad (35).

Uno de los primeros hechos que ocurren es la activación de la cascada del complemento, sea por la vía clásica o por la alterna, lo que conduce, al depósito en los capilares musculares de la fracción C5b9 (complejo de ataque de membrana). A partir de la lesión de estos capilares, su número se verá reducido, lo que condiciona cambios de microisquemia muscular, y produce disolución de miofilamentos de las células musculares (agresión subletal) y, en ocasiones, microinfartos musculares y atrofia perifascicular por hipoperfusión de estas áreas de los fascículos musculares. Hasta el momento no está bien establecida la secuencia de los hechos por lo que se refiere a la presencia de infiltrados inflamatorios en esta enfermedad. En efecto,

es frecuente que existan infiltrados inflamatorios compuestos por linfocitos B, linfocitos T y macrófagos situados alrededor de los vasos de pequeño y mediano calibre en las biopsias musculares de las DM. Estudios han demostrado que las células endoteliales de los vasos de las biopsias musculares de pacientes afectados expresan moléculas de adhesión leucocitaria del tipo ICAM-1 y VCAM, el primero sobreexpresado, ya que es constitutivo del endotelio, y el segundo expresado de forma anómala, particularmente en los vasos con fenómenos inflamatorios a su alrededor. Es posible que la expresión de estas moléculas pueda justificar la existencia, por migración, de células inflamatorias a la zona perivascular. En cualquier caso, en la DM, una de las células diana de la agresión inmunológica es la célula endotelial (27, 35).

a. **Manifestaciones clínicas**

En la mayoría de los casos el comienzo es insidioso, aunque se ha descrito un comienzo agudo tras un episodio febril que coincide con un proceso de etiología viral. La fiebre cuando está presente es moderada y se acompaña de malestar general y anorexia. Las formas de comienzo agudo y brusco y con empeoramiento rápido tienen mayor mortalidad durante el primer año de vida que las de comienzo insidioso que son las más frecuentes (29).

Las manifestaciones clínicas son, en un principio, dolor y debilidad simétrica de los músculos (generalmente los músculos proximales) y lesiones cutáneas. En 1975 Bohan y colaboradores reunieron los diferentes tipos de polimiositis/dermatomiositis en cinco grupos:

- *Grupo I*: polimiositis idiopática primaria.
- *Grupo II*: dermatomiositis idiopática primaria.
- *Grupo III*: dermatomiositis o polimiositis acompañada de neoplasia, que ocurre en el 10% de los pacientes, sobre todo en los de edad avanzada.
- *Grupo IV*: dermatomiositis o polimiositis infantil relacionada con vasculitis.
- *Grupo V*: polimiositis o dermatomiositis junto con conectivopatías como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerodermia (35).

La forma clínica clásica (grupos I y II) se presenta como una debilidad muscular de comienzo agudo o gradual, que progresa de forma simétrica, afecta a los músculos de las extremidades y se extiende incluso al cuello y a la cara, lo que imposibilita la movilidad espontánea y en ocasiones, la deglución. Aparecen mialgias, tensión, edema y exantema

(erupción cutánea) facial específico de color violáceo y en forma de alas de mariposa, que se acompaña de edema palpebral, conocido como ‘facies en heliotropo’. Además, frecuentemente aparece una erupción brillante localizada en las caras de extensión de las articulaciones: rodillas, metacarpofalanges y codos. Posteriormente, puede producirse descamación, despigmentación y ulceración de la piel (úlceras es la lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o a las mucosas y que se produce por la necrosis relacionada con algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos). Se presenta fiebre desde el inicio de la enfermedad (variable en intensidad y duración), disfagia (dificultad para tragar), artralgia (dolores en las articulaciones) y artritis (inflamación de las articulaciones) generalizadas, con derrame articular y, en el 50% de los casos, calcificaciones. Puede aparecer vasculitis en la zona mesentérica, con necrosis y perforación intestinal, síntomas neurológicos con cambios de carácter y convulsiones (29, 36).

En los rasgos característicos de la patología se encuentran:

- Lesiones musculares:
- Lesiones cutáneas:
 - Eritema y edema de ambos párpados con un color violáceo característico conocido como eritema en heliotropo.
 - Placas eritematosas descamativas sobre nudillos y articulaciones interfalángicas de manos conocidas como pápulas de Gottron.
 - Telangiectasias cuticulares y en el borde libre de los párpados.
 - Placas psoriasiformes en codos, rodillas y raíz de miembros.
 - Erosiones orales que causan disfagia.

También pueden aparecer placas de alopecia cicatricial y no cicatricial. Todas estas lesiones con el tiempo y la evolución de la enfermedad se hacen poiquilodermiformes (se observa en la misma lesión zonas de hiperpigmentación, atrofia y telangiectasias) (13, 27,35).

Las complicaciones más frecuentes en los niños son las calcificaciones como resultado de la necrosis muscular consecutiva a la destrucción vascular de los vasos de la musculatura afectada, las vasculitis del tubo digestivo debidas a la oclusión arterial y venosa por hiperplasia de la íntima que da lugar a necrosis e infartos y la paniculitis que es una complicación que se observa como pérdida progresiva de la grasa facial o bola de Bichat así como de los brazos y piernas con un acúmulo de grasa en el abdomen dando a los pacientes un aspecto característico

y bastante desfigurante. Este trastorno de la distribución de la grasa corporal se acompaña de esteatosis hepática, aumento de colesterol y triglicéridos y aumento de resistencia periférica a la insulina (29).

b. Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha es clínico y de laboratorio. Los criterios propuestos por Bohan y Peter en 1975 son los siguientes:

- Debilidad muscular proximal y simétrica de cintura escapular y pelviana
- Elevación de enzimas musculares séricas
- Cambios electromiográficos
- Biopsia muscular compatible
- Lesiones cutáneas características

El diagnóstico definitivo es cumplir con más de tres criterios con lesiones cutáneas características. Un diagnóstico probable se da con dos criterios con lesiones cutáneas características. Un diagnóstico posible es cuando se cumple un criterio con lesiones cutáneas características (29).

Estos cambios se deben a la inflamación vascular (vasculitis) de la piel y músculos afectados. Un dato muy característico de las formas infantojuveniles de dermatomiositis es la vasculitis que es especialmente importante en los niños no sólo en piel y músculos sino en nervios, tejido graso y tubo digestivo (7, 29).

En las técnicas diagnósticas se encuentran:

- Enzimas musculares. las enzimas musculares elevadas, especialmente las transaminasas y fosfatasa, pueden existir formas amiopáticas de comienzo o incluso durante todo el curso de la enfermedad. Otras enzimas que pueden elevarse son la lactato deshidrogenasa, aldolasa y gama glutamil transferasa, aunque son menos específicos.
- Biopsia muscular. la desventaja de esta exploración es que los cambios suelen ser parcheados y pueden obtenerse resultados falsamente negativos. Se observa miositis con infiltrado linfocitario perivascular e intersticial y degeneración de fibras musculares.

- Biopsia cutánea. los cambios observados en la piel son similares a los observados en otras colagenopatías, por lo que el interés está solo en ser una prueba complementaria fácil de obtener y con buena correlación con la clínica cutánea. Hay degeneración hidrópica de la capa basal, engrosamiento de la misma y depósitos de mucina en la dermis papilar. Estos datos no son específicos y se pueden observar igualmente en el LES (29).

Usando diferentes técnicas pueden detectarse auto-anticuerpos en un 90% de los casos de dermatomiositis. Los anticuerpos específicos de miosítis se detectan en un 35-40% de los casos y son muy específicos pues no se encuentran ni en el lupus ni en la esclerodermia. Estos anticuerpos definen grupos bastantes homogéneos y característicos de pacientes (29).

- Los más frecuentes (15-20%) son los anti-sintetasa (anti amino-acetil-tARN sintetasa) de los que se han descrito cinco. El cuadro clínico asociado a estos anticuerpos es una miosítis más resistente al tratamiento, enfermedad intersticial pulmonar (50-70%), artritis (90%) y fenómeno de Raynaud (60%). Las lesiones cutáneas son muy peculiares, las «manos de mecánico» consistentes en zonas de hiperqueratosis con hiperpigmentación y fisuras a lo largo de las caras laterales de dedos y pulpejos.
- Otro anticuerpo detectado es el anti-PM/Scl dirigido contra proteínas que no contienen ARN del nucleolo. Éste se detecta en un síndrome de solapamiento conocido como escleromiositis que asocia síntomas cutáneos de esclerodermia (29, 35).

c. Tratamiento

El tratamiento de la dermatomiositis se apoya fundamentalmente en la utilización precoz y a dosis adecuadas de corticoides sistémicos. Las dosis iniciales deben ser entre moderadas y altas, es decir 1-1,5 mg/kg/día de prednisona. Solamente cuando se obtiene una mejoría estable debe iniciarse un descenso lento de los corticoides hasta llegar a la dosis mínima de mantenimiento y eventualmente la supresión del tratamiento si la recuperación es total (29).

4. Poliarteritis nodosa (PAN)

La poliarteritis nodosa es una enfermedad sistémica, con múltiples manifestaciones, descrita en 1886 por Küssmaul y Maier. Tiene una incidencia global de 0,7/100.000 y una prevalencia de 6,3/100.000 (36).

Histológicamente es una inflamación necrotizante, segmentaria y focal de las arterias de pequeño o mediano tamaño, sin glomerulonefritis y sin vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas. En la fase aguda se observa necrosis fibrinoide de la media e infiltración intensa de predominio polimorfonuclear, con número variable de linfocitos y eosinófilos. La arquitectura de la pared vascular aparece rota y reemplazada por una banda de material eosinófilo parecido a la fibrina. Pueden formarse aneurismas y trombosis. En la fase de curación se produce una endarteritis fibrótica. Es característica la coexistencia de lesiones histológicas en distinto estadio (36).

Se presentan inmunoglobulinas y complemento en las paredes vasculares durante la enfermedad activa, lo cual corresponde a la posibilidad de un proceso de inflamación mediada por complejos inmunes. En pacientes portadores del antígeno de la hepatitis B circulante, ya sea solo o acompañado de complemento e inmunoglobulinas anti-hepatitis B, se acumula en depósitos en las paredes vasculares. En estos pacientes, los niveles de complejos inmunitarios circulantes parecen correlacionarse con la actividad de la enfermedad. La evidencia respecto a infección por hepatitis B varía de acuerdo con la población estudiada, pero en general se observa hasta en la mitad de los pacientes con PAN (3).

Los estudios inmunohistoquímicos demostraron la presencia de linfocitos CD4⁺ y macrófagos en los infiltrados perivascuales. Los marcadores de activación, como el HLA-DR y el receptor de interleucina 2, se pueden identificar en células T infiltradas. Tales observaciones sugieren que mecanismos inmunes celulares también contribuyen al desarrollo de PAN (3, 13).

a. Manifestaciones clínicas

Se presentan manifestaciones de malestar general como fiebre, fatiga, letargia, mialgias, artralgias y pérdida de peso, que reflejan la naturaleza sistémica del trastorno. La falla orgánica específica suele deberse a infartos múltiples causados por oclusiones vasculares secundarias a la inflamación de los vasos afectados. La inflamación de la pared vascular puede causar micro

aneurismas, los cuales se rompen y sangran. Hay compromiso renal en el 70% de los pacientes, siendo la insuficiencia renal la causa más común de muerte en pacientes con PAN. El 60% de los pacientes muestra compromiso cardiaco, siendo la manifestación más común la insuficiencia cardíaca congestiva. En el sistema gastrointestinal hay vasculitis del tracto manifestada por medio de pancreatitis, hepatitis, infarto hepático, colecistitis, isquemia intestinal y sangrado gastrointestinal. La isquemia intestinal, malabsorción o pancreatitis indican un mal pronóstico. Los pulmones se afectan de manera infrecuente, siendo las más comunes el asma, bronquitis neumonitis o pleuritis. Existe neuropatía periférica, particularmente la que afecta extremidades inferiores presentándose en 70% de los pacientes.

La mitad de los pacientes desarrollan manifestaciones cutáneas, las cuales incluyen livedo reticular, infartos digitales, púrpura palpable y nódulos subcutáneos. El 20% de los casos desarrolla miosítis, con debilidad, dolor e hipersensibilidad musculares. La artritis observada en PAN se presenta en las etapas tempranas de la enfermedad y es de tipo asimétrico, inflamatorio; es un proceso oligoarticular que afecta principalmente las articulaciones que soportan el peso. Las manifestaciones oculares incluyen vasculitis retiniana, desprendimiento de retina y escleritis (29, 35).

b. Diagnóstico

La mayoría de los pacientes padece una anemia normocítica normocrómica, leucocitosis (con eosinofilia ocasional), una velocidad de sedimentación eritrocítica acelerada y un nivel alto de proteína C reactiva. Los pacientes con compromiso renal pueden experimentar hematuria o proteinuria, así como creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo elevado. La presencia de valores altos de fosfatasa alcalina y transaminasas séricas se observan particularmente en pacientes con evidencia serológica de infección por el virus de hepatitis B. Las enzimas amilasa y lipasa elevadas en suero reflejan pancreatitis. Una prueba positiva de ANCA, generalmente debida a anticuerpos anti-MPO, se obtiene en alrededor de 10% de los casos. Dentro de los hallazgos ocasionales se encuentran la hipergamaglobulinemia policlonal, crioglobulinemia, factor reumatoide positivo y anticuerpos antifosfolípido (3, 36).

Finalmente, el diagnóstico de PAN se fundamenta en la confirmación, mediante biopsia o angiografía, de vasculitis de vasos de mediano calibre. Las biopsias obtenidas de piel, músculo, nervio sural o testículo poseen gran utilidad. Los angiogramas viscerales resultan positivos en

70% de los pacientes, sin importar si existe o no evidencia clínica de compromiso abdominal o renal. Las características angiográficas de PAN son pérdidas de la arborización fina de la vasculatura visceral, deformidad con aspecto de “sacacorchos” e irregularidades de la pared de los vasos comprometidos, así como micro aneurismas de las arterias de calibre mediano (0.5 a 1mm de diámetro) (3).

Los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología solo han sido validados en adultos (Anexo 8) (13). Se han propuesto otros criterios para niños, pero hasta la actualidad no han sido evaluados adecuadamente (7). Un alto grado de sospecha basado en las manifestaciones clínicas y una biopsia mostrando vasculitis (piel incluyendo dermis, músculo, nervio sural o riñón) o una arteriografía mostrando aneurismas, confirman el diagnóstico. Es muy importante excluir otras patologías que cursen con manifestaciones sistémicas, en concreto las sepsis, endocarditis infecciosa, mixoma auricular izquierdo y tumores (36).

c. Tratamiento

El tratamiento está basado en el uso de corticosteroides (CE) y de inmunosupresores (3). Los CE se utilizan a dosis iniciales de 1-2 mg/kg/día por vía oral, durante 1 mes, con descenso paulatino posteriormente, de acuerdo con la respuesta clínica. La ciclofosfamida puede usarse por vía oral a 2 mg/kg/día, o por vía intravenosa a dosis de 600 mg/m² mensuales, durante 3-6 meses. Para mantenimiento se ha propuesto usar azatioprina a 2 mg/kg/día, que es menos tóxica. El tiempo de duración del tratamiento depende de la evolución y en general se precisan meses o años antes de retirar totalmente la medicación. Es importante realizar un adecuado tratamiento sintomático: soporte intensivo para la hemorragia pulmonar, diálisis para la insuficiencia renal, etc. (36).

5. Esclerodermia (ES)

La esclerodermia es una enfermedad de causa desconocida, que se caracteriza por un incremento anormal del depósito de colágena en la piel. El curso casi siempre es lentamente progresivo e incapacitante de manera crónica, pero puede progresar con rapidez y ser mortal debido al daño de órganos internos. La prevalencia de la enfermedad es de un caso por cada 100,000 habitantes. Las mujeres se afectan dos veces más frecuentemente que los varones. No hay predisposición racial (13, 37).

Se ha caracterizado con base en la naturaleza y extensión de la afección del órgano terminal. Los pacientes con compromiso visceral muy extenso suelen también presentar compromiso cutáneo total (esclerosis sistémica progresiva). En la esclerodermia limitada, el engrosamiento de la piel generalmente involucra a las extremidades distales y, a veces, cara y cuello. El síndrome de CREST, el cual se define por la presencia de calcinosis de tejido blando, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica y telangiectasias, es la forma principal de esclerodermia limitada. La morfea es una lesión cutánea tipo esclerodermia sin compromiso visceral (20, 30).

a. Manifestaciones clínicas

El fenómeno de Raynaud anuncia el inicio de la enfermedad en un 90% de los individuos y precede a otras manifestaciones por varios años. La esclerosis sistémica progresiva con frecuencia comienza con cambios en la piel, pero en un tercio de las personas las poliartralgias y la poliartritis son las primeras manifestaciones. Es infrecuente el daño visceral inicial sin manifestaciones cutáneas. Hay tres etapas en la evolución clínica de la esclerodermia. En la fase edematosa, el edema simétrico no invaginado está presente en manos y, pocas veces, en pies. El edema puede progresar hasta antebrazos, brazos, parte superior de tórax, abdomen, espalda y cara. En la fase esclerótica, la piel está tirante, suave y cerosa, y parece estar unida a las estructuras subyacentes. Los pliegues cutáneos y arrugas desaparecen. Hay afección en las manos en la mayoría de los sujetos, con ulceraciones dolorosas de cicatrización lenta en la punta de los dedos, en la mitad de los casos. La cara parece estirada, con labios delgados y nariz “pellizcada”. Son frecuentes en esta etapa los cambios pigmentarios y las telangiectasias. Los cambios cutáneos pueden estabilizarse durante periodos prolongados y después progresar hasta la tercera etapa (atrófica), o bien reblandecerse y regresar a la normalidad. No todos los pacientes pasan por todas las etapas. Las calcificaciones subcutáneas, generalmente en las puntas de los dedos (calcinosis circunscrita), se presentan más a menudo en mujeres que en varones. Las calcificaciones varían en tamaño desde pequeños depósitos hasta grandes masas y pueden desarrollarse sobre prominencias ósea en todo el cuerpo (13).

Las artralgiyas, rigideces y artritis franca que se aprecian en la esclerosis sistémica progresiva pueden ser difíciles de distinguir de aquellas de la AR, en particular en las primeras etapas. Son frecuentes las contracciones por flexión, originadas por cambios en la piel o articulaciones. El

daño muscular casi siempre es leve, pero puede ser indistinguible clínicamente del de la polimiositis, con debilidad muscular, hipersensibilidad y dolor de los músculos proximales de lo miembros superior e inferior (37).

Con frecuencia están afectados los pulmones en la esclerosis sistémica progresiva, lo cual se reconoce por medios clínicos o la necropsia. La fibrosis intersticial es la manifestación pulmonar principal de la esclerosis sistémica progresiva y puede presentarse tempranamente en sujetos con afección del tronco (13, 20, 37).

La fibrosis del miocardio, que origina insuficiencia cardíaca izquierda resistente a la digital, es de mal pronóstico. Las arritmias cardíacas y los trastornos de la conducción son manifestaciones comunes de fibrosis del miocardio. La afección renal es un trastorno poco frecuente, pero pone en peligro la vida en pacientes con enfermedad difusa. Aunque la insuficiencia renal puede seguir un curso indoloro, con frecuencia se presenta como insuficiencia renal oligúrica de progreso rápido con hipertensión maligna o sin esta (13, 20).

En el aparato digestivo, el órgano mas frecuentemente afectado es el esófago, con disfagia o síntomas de esofagitis por reflujo en 80% de los casos. El daño al estómago e intestino delgado se evidencia por cólicos, meteorismo y diarrea que alterna con estreñimiento (24).

b. Diagnóstico

La anemia normocítica normocrómica y la enfermedad inflamatoria crónica se aprecian en ocasiones en la esclerosis sistémica progresiva. También se puede presentar anemia microangiopática. Son frecuentes un aumento de la velocidad de eritrosedimentación de eritrocitos e hipergammaglobulinemia policlonal. La hipergammaglobulinemia policlonal es una anormalidad serológica frecuente en la esclerosis sistémica progresiva. La prueba del ANA por inmunofluorescencia muestra un patrón moteado o nucleolar en 90% de los casos. Los anticuerpos anti-centrómero se presentan por lo general en esclerodermia limitada. Se dice que hay esclerodermia cuando los cambios cutáneos clásicos y el fenómeno de Raynaud se acompañan con datos viscerales característicos. En los pacientes con molestias viscerales o artríticas y sin cambios cutáneos, el diagnóstico es difícil. El diagnóstico diferencial incluye también escleromixedema, toxicidad por cloruro de polivinilo, síndrome de mialgia, eosinofilia inducida por L-triptófano, síndrome carcinoide, fenilketonuria, porfiria cutánea tardía, amiloidosis y síndrome de Werner (20).

c. Tratamiento

No existe cura para la esclerodermia. La mayoría de las manifestaciones de la enfermedad se comportan de manera desalentadora al mostrarse refractarios a agentes antiinflamatorios e inmunosupresores. Los corticoesteroides ofrecen beneficio en los casos de miosítis, pero no en otras manifestaciones viscerales de la enfermedad. Estudios no controlados sugieren que la terapia de pulsos mensuales vía intravenosa de ciclofosfamida puede ofrecer un beneficio modesto como tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial (20, 24).

D. Vasculitis asociadas a enfermedades de la colágena o del tejido conectivo.

En el lupus eritematoso sistémico, se observa púrpura por arteritis cutánea (aparte de la producida por la trombocitopenia o la corticoterapia). En un 10% de los casos se observan úlceras en las piernas; unas por vasculitis cutáneas y otras por roturas en *livedo reticular*, asimismo hay evidencia de vasculitis en otros órganos y en el sistema nervioso central. En la artritis reumatoide, hay lesiones en las pequeñas arterias y algunas veces, en venas; predominan en corazón y pulmones y se asocian a los nódulos de Aschoff. Hay carditis, neumonitis y aortitis. En esclerosis sistémica se presentan lesiones vasculares muy extendidas y pueden ser una característica prominente en algunas. Las arterias digitales pueden estar parcial o totalmente ocluidas por proliferación o hialinización de la íntima. Se presentan cambios de endoarteritis severa en pulmones, corazón, tracto gastrointestinal, músculos y riñones. En la dermatomiositis los vasos sanguíneos en los músculos pueden mostrar engrosamiento de la íntima, con eosinofilia. Estos cambios recuerdan los observados en la hipertensión maligna, y también puede observarse proliferación de la íntima y trombosis de arterias y arteriolas de la piel, grasa y tracto digestivo que, a veces, son causa de ulceraciones gastrointestinales y hemorragias (5, 13).

IV. JUSTIFICACION

Los ANCA se han asociado estrechamente a las vasculitis sistémicas primarias de pequeño vaso y su presencia ha sido reportada en múltiples trastornos inflamatorios crónicos como AR, LES, enfermedades inflamatorias intestinales, hepatobiliares autoinmunes e infecciones crónicas. En la AR, la incidencia de ANCA ha sido reportada entre un 0 y un 40% predominando el patrón p-ANCA, existiendo una asociación entre la presencia de autoanticuerpos y la actividad de la enfermedad. En estudios de LES se ha reportado una incidencia de estos anticuerpos de hasta 70%, correspondiendo en su mayoría al patrón p-ANCA, atribuyéndose a las vasculitis secundarias que se presentan en esta patología. Por lo tanto, los ANCA constituyen un marcador serológico común en entidades clínicas diferentes pero muy relacionadas desde el punto de vista inmunopatogénico, de ahí que existan diversas teorías que tratan de explicar el posible papel patogénico de estos anticuerpos. Debido a que las manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular pueden ser similares a aquellas de las enfermedades que afectan al tejido conectivo y la diferenciación entre ambas patologías es difícil, la determinación de los ANCA puede ser de gran importancia en la evaluación diagnóstica inicial de pacientes previamente diagnosticados diferencialmente en ambas enfermedades. La importancia de la prueba de ANCA radica en el diagnóstico de vasculitis, ya que la decisión de tomar muestra de biopsia o iniciar terapia inmunosupresora potencialmente tóxica, puede crearse en base a los resultados de la misma.

El espectro de enfermedades asociadas en la actualidad a distintas subespecificidades de ANCA ha sido útil pero aún debe establecerse su valor predictivo y/o diagnóstico. Considerando que en Guatemala no se han reportado estudios respecto a la asociación ni correlación clínica de estos anticuerpos con las enfermedades mencionadas, la importancia de esta investigación está en el propósito de generar información que pueda ser la base para futuros estudios que traten sobre el verdadero papel de los ANCA, tanto en la inmunopatogénesis como en el diagnóstico de dichas enfermedades.

V. OBJETIVOS

A. General

Demostrar la presencia de anticuerpos ANCA en pacientes diagnosticados con patologías del tejido conectivo asociadas a vasculitis que asistieron a las clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios.

B. Específicos

1. Describir la presencia o ausencia de anticuerpos anti-mieloperoxidasa (c-ANCA) y anti-proteinasa-3 (p-ANCA) en pacientes diagnosticados con patologías del tejido conectivo asociadas a vasculitis
2. Generar información que conduzca a la realización de futuras investigaciones sobre el verdadero papel de los anticuerpos en el diagnóstico de dichas enfermedades.

VI. HIPÓTESIS

Por ser la naturaleza del estudio de tipo descriptivo no se incluye hipótesis.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. UNIVERSO:

Sueros almacenados en el banco de sueros del Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios de pacientes que asistieron a las clínicas de Reumatología de la Consulta Externa durante el mes de febrero a abril del año 2006, con diagnóstico de las enfermedades del tejido conectivo asociadas a vasculitis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, poliarteritis nodosa y dermatomiositis.

B. MUESTRA:

Muestra elegida por conveniencia constituida por 160 sueros de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, poliarteritis nodosa y dermatomiositis que asistieron a las clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios.

C. RECURSOS:

1. Humanos:

- a. Tesista: Br. Ana Cecilia Castillo Mauricio
- b. Asesores: Licda. Rebeca Méndez
Dr. Jaime Cáceres

2. Materiales:

- a. Reactivos para equipo UNICAP 100:
 - i. EliA IgG conjugado.
 - ii. EliA IgG Curve Control CC-1
 - iii. EliA Simple Diluent
 - iv. EliA PR3 Well de EliA IgG System (c-ANCA).
 - v. EliA MPO Well de EliA IgG System (p-ANCA).
- b. Soluciones para equipo UNICAP 100
 - i. Inmunocap Development Solution (Solución de desarrollo)
 - ii. Inmunocap Stop Solution (Solución de parada)

- iii. Inmunocap Washing Solution
 - Inmunocap Washing Solution Aditive
 - Inmunocap Washing Solution Concentrate
 - c. Equipo
 - i. UNICAP 100, marca Phadia.
 - d. Otros
 - i. Beacker 100 mL
 - ii. Probeta graduada de 1000 mL
 - iii. Cronómetro
 - iv. Tubos primarios de reacción.
 - v. Microtubos con tapón hermético (Eppendorf)
 - vi. Material de oficina (hojas, lapiceros, marcadores, etc)
 - vii. Computadora, impresora, memora USB, etc.
Material de bioseguridad (bata, mascarilla, guantes de látex, etc.)
3. Institucionales:
Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios.

C. METODOLOGÍA

1. Ficha de información:
 - a. Se consultó la base de datos del banco de sueros del Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios, la cual consistió de un formulario con información del paciente de cada suero (Anexo 9).
Los datos a utilizar serán:
 - i. Edad del paciente
 - ii. Género del paciente
 - iii. Enfermedad reumática que padece el paciente.
2. Evaluación de muestras
 - a. Determinación de auto anticuerpos anti-mieloperoxidasa
 - i. Finalidad

Medir la presencia de anticuerpos dirigidos a la mieloperoxidasa (MPO) de los pacientes.

ii. Fundamento y principio

Los ELIA MPO Wells son pocillos de poliestireno revestidos con proteína MPO humana. Si esta proteína está presente en el suero del paciente, los anticuerpos anti-MPO se unen al antígeno correspondiente. Después de eliminar los anticuerpos no unidos, se añaden los anticuerpos marcados con enzima dirigidos contra anticuerpos IgG humanos (ELIA IgG conjugate) para formar complejos anticuerpo-conjugado. Después de la incubación, se elimina el conjugado no unido y el complejo unido se incuba con la solución de desarrollo (Development Solution). Después de parar la reacción, se mide la fluorescencia de la reacción final. Al valor de respuesta más algo, mayor presencia de IgG específica en la muestra. Para evaluar los resultados de la prueba, la respuesta de las muestras de los pacientes se compara directamente con la respuesta de los calibradores.

iii. Método

- Se permitió la descongelación del suero centrifugado.
- Se realizó el mantenimiento diario del equipo UNICAP 100 siguiendo las instrucciones de la casa fabricante.
- Se programó la prueba en el equipo UNICAP 100.
- Se cargaron las muestras y reactivos y ELIA Well dirigidos a MPO
- Se inició en ensayo.
- El aparato reportó la cantidad de auto anticuerpo de las muestras.

iv. Registro de resultados

- Los resultados dados por el equipo se almacenaron en un folder.

- Se ingresaron los resultados a una base de datos de Excel.

V. Interpretación de resultados

- Se tomaron como positivos o negativos los resultados indicados así por el punto de corte del equipo UNICAP 100.
- Se realizó el análisis final de los mismos.

VI. Puntos de corte:

- Negativo: < 7 EliA U/mL
- Dudoso: $7 - 10$ EliA U/mL
- Positivo: > 7 EliA U/mL

b. Determinación de auto anticuerpos c-ANCA

i. Finalidad

Medir la presencia de anticuerpos dirigidos a la proteinasa-3 (PR) de los pacientes.

ii. Fundamento y principio

Los EliA PR3 Wells son pocillos de poliestireno revestidos con proteína PR3 humana. Si esta proteína esta presente en el suero del paciente, los anticuerpos anti-PR3 se unen al antígeno correspondiente. Después de eliminar los anticuerpos no unidos, se añaden los anticuerpos marcados con enzima dirigidos contra anticuerpos IgG humanos (EliA IgG conjugate) para formar complejos anticuerpo-conjugado no unido y el complejo unido se incuba con la solución de desarrollo (Development Solution). Después de detener la reacción, se mide la fluorescencia de la reacción final. Al valor de respuesta más alto, mayor presencia de IgG específica en la muestra. Para evaluar los resultados de la prueba, la respuesta de las muestras de los pacientes se compara directamente con la respuesta de los calibradores.

iii. Método

- Se permitió la descongelación del suero centrifugado.

- Se realizó mantenimiento diario al equipo UNICAP 100.
- Se programó la prueba en el equipo UNICAP 100.
- Se cargaron las muestras y reactivos y EliA Well dirigidos a PR-3
- Se inicio el ensayo.
- El aparato reportó la cantidad de auto anticuerpo de las muestras.

iv. Registro de resultados

- Los resultados dados por el equipo se almacenaron en un folder.
- Se ingresaron los resultados a una base de datos de Excel.

v. Interpretación de resultados

- Se tomaron como positivos o negativos los resultados indicados así por el punto de corte del equipo UNICAP 100.
- Se realizó el análisis final de los mismos.

vi. Puntos de corte:

- Negativo: < 7 EliA U/mL
- Dudoso: $7 - 10$ EliA U/mL
- Positivo: > 7 EliA U/mL

D. Diseño de la investigación:

1. Tipo de estudio:

- a. Descriptivo prospectivo que consistió en el análisis de 160 sueros de un banco de sueros, tomados durante el mes de febrero a abril del año 2006.
- b. Variables:
 - i. Variable independiente:
 - Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

- ii. Variable dependiente:
 - Lupus Eritematoso Sistémico
 - Artritis Reumatoide
 - Poliarteritis nodosa
 - Esclerodermia
 - Dermatomiositis.
 - 2. Muestra: Se utilizaron un total de 160 sueros de pacientes almacenados en el banco de sueros del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios, tomados durante el mes de febrero a abril del año 2006.
 - 3. Diseño de muestreo: Muestreo no probabilístico elegido por conveniencia. Las muestras utilizadas fueron aquellas que pertenecían a pacientes de la clínica de reumatología de la consulta externa.
 - 4. Análisis de datos:
 - a. Descripción de características generales de las muestras (género, edad, enfermedad).
 - i. Cualitativas: frecuencias absolutas y porcentajes de género y enfermedad.
 - ii. Cuantitativas: promedio de edad de los pacientes
 - b. Descripción de la presencia o ausencia de ANCA en frecuencias absolutas y porcentaje en general y por enfermedad, tomando como medidas de precisión los intervalos de confianza al 95%,
 - c. Asociación de las variables:
 - i. Edad - género – enfermedad
 - ii. Edad – enfermedad
 - iii. Género – enfermedad
 - iv. Presencia – ausencia de ANCA
 - v. Presencia de ANCA – enfermedad
- Evaluadas en forma de tablas de relación.

VIII. RESULTADOS

Se analizaron 160 sueros de pacientes que asistieron a las clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, poliarteritis nodosa y dermatomiositis. La muestra estuvo compuesta por 151 mujeres (IC 95% 89.6 – 97.4) y 9 hombres (IC 95% 2.6 – 10.4), siendo el 94.4% población femenina. La edad promedio de la población femenina fue de 40.07 años y de la población masculina fue de 34.55 años (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de la población

	Hombres	Mujeres
Frecuencia (n)	9	151
Porcentaje (%)	5.60	94.40
IC 95%	2.60-10.40	89.60-97.40
Promedio de edad	34.55	40.07
Desviación típica	19.76	15.92
Mediana de edad	32	40
Moda de edad	14	19
Varianza	390.77	253.54

Fuente: datos experimentales

La enfermedad más frecuente en ambos géneros fue artritis reumatoidea (AR) con 48.75% de la muestra seguido de lupus eritematoso sistémico (LES) con el 44.37% (Gráfica 1). Las enfermedades de esclerodermia y poliarteritis nodosa no se encontraron en las personas del género masculino (Tabla 2) (Gráfica 2). Se aplicó la prueba de chi cuadrado con un grado de confianza de 0.05 la cual indica que la frecuencia relativa de enfermedad tiene diferencia significativa con la frecuencia de género. Según los rangos de edad, la AR fue mas frecuente en las personas comprendidas entre los 40 y 59 años, mientras que LES lo fue en el grupo de 20 a 29 años. (Gráfica 3).

Tabla 2. Enfermedad según género.

Enfermedad	Femenino	Masculino	TOTAL	%
Artritis Reumatoide	74	4	78	48.75
Lupus Eritematoso Sistémico	68	3	71	44.37
Dermatomiositis	2	2	4	2.5
Esclerodermia	4	0	4	2.5
Poliarteritis nodosa	3	0	3	1.87
TOTAL	151	9	160	100

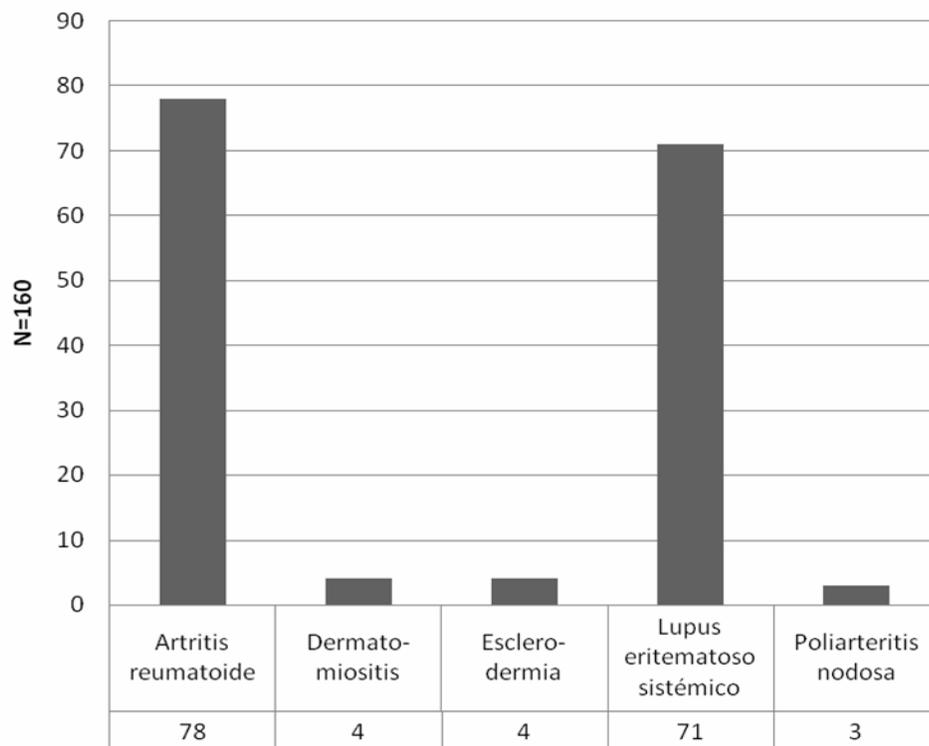
Chi cuadrado 15.55

gl: 4

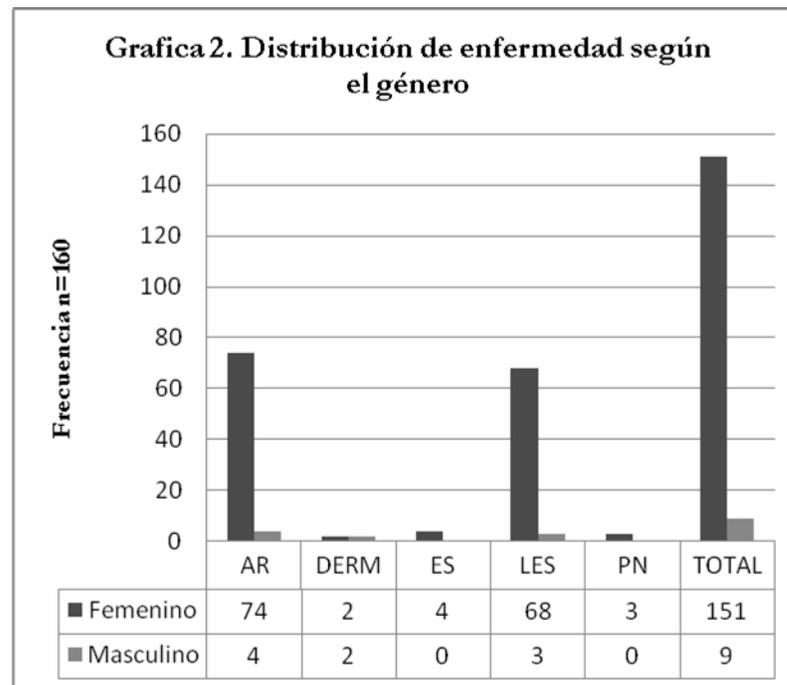
Probabilidad 0.0037

Fuente: datos experimentales

Gráfica 1. Frecuencia de enfermedad en la población.



Fuente: datos experimentales



AR: Artritis Reumatoide; DERM: dermatomiositis; ES: Esclerodermia; LES: Lupus eritematoso sistémico; PN: Poliarteritis nodosa.

Fuente: datos experimentales

Se realizó la cuantificación de auto anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) contra la proteínasina 3 (c-ANCA) y la mieloperoxidasa (p-ANCA) en el equipo UNICAP 100 utilizando tres criterios según los puntos de corte:

Negativo: < 7 U/mL

Dudoso: 7 – 10 U/mL

Positivo: > 10 U/mL

Se encontraron 3 sueros positivos para anti-MPO, dos de los cuales tenían diagnóstico de LES y el otro de AR, representando el 1.9% (IC 95% 0.4–5.4) de la población. Para el anticuerpo anti-PR3 se reportó un resultado positivo, perteneciente al suero de un paciente con diagnóstico de AR representando el 0.6% (IC 95% 0.0-3.4) (Tabla 3 y 4).

Según las edades de los pacientes, los resultados positivos para anti-MPO se encontraron en personas comprendidas entre los 20 y 39 años de edad, mientras que para anti-PR3 el resultado positivo se encontró en un paciente comprendido en la edad de 40 a 49 años (Tabla 5).

Los resultados positivos para p-ANCA y c-ANCA corresponden a pacientes del género femenino, siendo el 2 y 0.7 % de la población femenina (n=151) respectivamente. Se encontró un resultado dudoso para c-ANCA siendo este el 0.7% de la población femenina (Tabla 4).

Para el género masculino se encontró un resultado dudoso en la determinación de el anticuerpo p-ANCA representando este el 11.1% de la población masculina (n=9).

Tabla 3. Positividad de p-ANCA y c-ANCA según enfermedad. n=160 (100%)

Enfermedad***	Negativo		Dudoso		Positivo	
	p-ANCA*	c-ANCA**	p-ANCA	c-ANCA	p-ANCA	c-ANCA
Artritis Reumatoide	76	76	0	1	2(1.25%)	1(0.62%)
Lupus Eritematoso Sistémico	69	71	1	0	1(0.62%)	0
Esclerodermia	4	4	0	0	0	0
Dermatomiositis	4	4	0	0	0	0
Poliarteritis Nodosa	3	3	0	0	0	0
Total	156	158	1	1	3	1

* Análisis de tabla simple para p-ANCA: Chi cuadrado 1.7476; gl 8; probabilidad 0.98

** Análisis de tabla simple para c-ANCA: Chi cuadrado 2.1292; gl 8; probabilidad 0.97

*** AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, PN: poliarteritis nodosa

Fuente: datos experimentales

Gráfica 3. Frecuencia de enfermedades por edad.

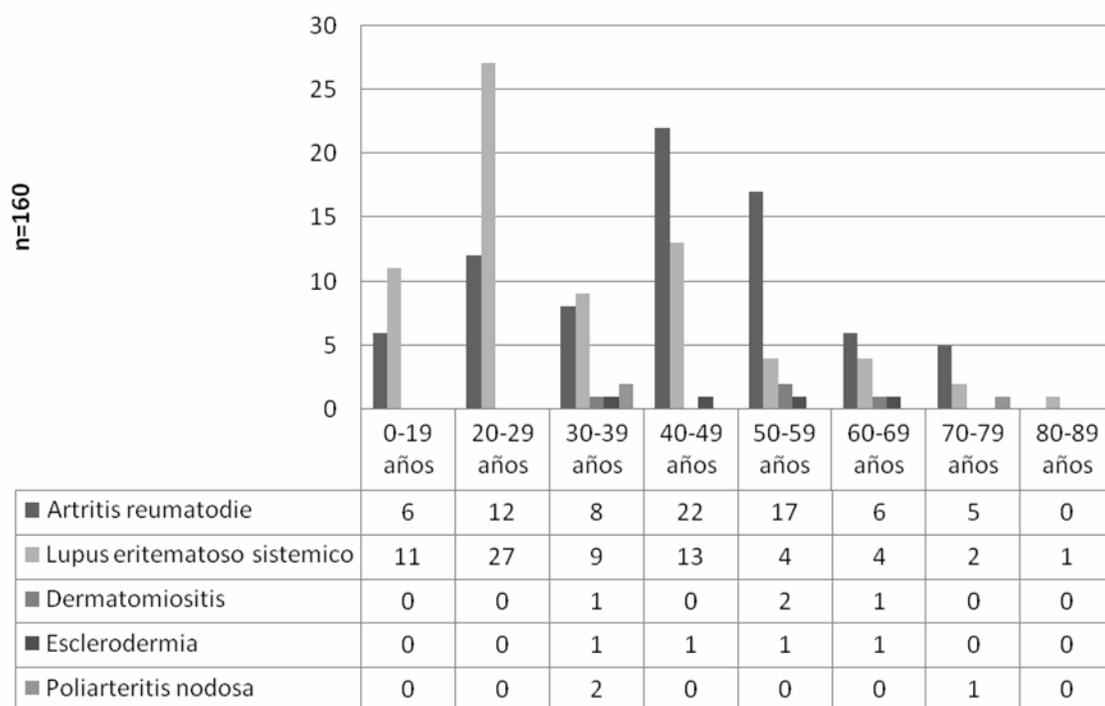


Tabla 4. Frecuencia de positividad de p-ANCA y c-ANCA según género

	Masculino						Femenino					
	p-ANCA			c-ANCA			p-ANCA			c-ANCA		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>IC 95%</i>									
Negativo	8	88.9	51.8-99.7	9	100	100-100	148	98	94.3-99.6	149	98.7	95.4-99.8
Dudoso	1	11.1	0.3-48.2	0	0	0.0-33.6	0	0.0	0.0-2.4	1	0.7	0.0-3.6
Positivo	0	0.0	0.0-33.6	0	0	0.0-33.6	3	2	0.4-5.7	1	0.7	0.0-3.6
Total	9	100		9	100		100			151	100	

Fuente: datos experimentales

Tabla 5. Positividad según edades.

Edad en años	c-ANCA*			p-ANCA ⁺		
	Dudoso	Negativo	Positivo	Dudoso	Negativo	Positivo
10-19	0	17	0	0	17	0
20-29	1	39	0	0	38	2
30-39	0	21	0	0	20	1
40-49	0	36	1	1	36	0
50-59	0	24	0	0	24	0
60-69	0	12	0	0	12	0
70-79	0	8	0	0	8	0
80-89	0	1	0	0	1	0

* Chi cuadrado 6.35, gl 14, Probabilidad 0.95

+ Chi cuadrado 8.27, gl 14, Probabilidad 0.87

Fuente: datos experimentales

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) constituyen un grupo heterogéneo de auto anticuerpos que se sospecha están involucrados en la patogénesis de diversas enfermedades, caracterizadas por inflamación de las paredes vasculares con infiltración de neutrófilos y leucocitos mononucleares (36).

La detección de los ANCA se emplea comúnmente durante la evaluación diagnóstica de diversas formas de vasculitis y glomerulonefritis. Mediante el empleo de inmunofluorescencia indirecta, los ANCA se han dividido en 2 categorías: los que tiñen el citoplasma del neutrófilo (c-ANCA), inducidos fundamentalmente por la proteinasa 3 (PR3), y los que muestran un patrón perinuclear (p-ANCA) que se unen a la mieloperoxidasa (MPO) (36).

Los ANCA fueron inicialmente descritos en la década de los 80 en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva o vasculitis sistémicas. Con posterioridad, la presencia de ANCA se ha comunicado en una gran variedad de entidades además de las denominadas vasculitis asociadas a ANCA (Granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss) (5).

En este estudio se analizaron 150 sueros en búsqueda de los anticuerpos ANCA, tomando en cuenta también las variables de edad y enfermedad autoinmune, siendo la edad promedio de la población femenina 40.7 años, lo que significa que el 50% de la población tiene edades por encima de los 40 años, mientras que el otro 50% esta debajo de esta edad. Hay una desviación de 15.92 años respecto a los 40.7 años de promedio. Debido a que hay personas que se encuentran en valores de edad más altos en la escala, la varianza observada es mayor. Esto indica que el grupo en estudio es heterogéneo en cuanto a la edad (Tabla 1).

La positividad de ANCA que se dio en el grupo de mujeres comprendidas entre los 20 a 39 años puede deberse a que las enfermedades autoinmunes, entre las que se incluyen AR y LES, aparecen en este rango a causa de los cambios hormonales propios de la etapa reproductiva, por lo tanto los anticuerpos podrían estar más relacionados a la edad en que aparece la enfermedad que a la edad de este grupo.

La edad promedio masculina fue de 34.55 años, 50% de la población de la muestra se encontraba en edades por encima de 32 años, y el 50% restante por debajo de la misma, esto indica que la muestra tiene una tendencia hacia valores altos de edad y tomando en cuenta son

pocos los pacientes masculinos (n=9) la desviación estándar indica que las edades se desvían 19.76 años del promedio (Tabla 1).

La enfermedad más frecuente en la muestra fue artritis reumatoide (AR) representando el 49% de la muestra, tanto para hombres como para mujeres, seguido de lupus eritematoso sistémico (LES) con el 44% de la muestra (Gráfica 2 y 3). Estos resultados fueron acorde a lo esperado, ya que estas son las dos patologías más frecuentes del tejido conectivo. Tanto el LES como AR son más comunes en la población femenina, en relación 9:1 y 3:1 sobre la población masculina, respectivamente según la literatura (13). No pudo establecerse relación del género con el apareamiento de estos anticuerpos ya que hay desproporción en cuanto al número de muestra; se estudiaron 17 mujeres por cada hombre, además la positividad de los ANCA fue muy pequeña.

Se han descrito 3 patrones de ANCA en la IFI: citoplasmático, perinuclear y atípico (5). El patrón c-ANCA o citoplasmático se debe habitualmente a anticuerpos dirigidos frente a la PR3, el patrón p-ANCA o perinuclear se debe más frecuentemente a anticuerpos dirigidos frente a la MPO y el patrón atípico no suele presentar reactividad frente a la PR3 ni a la MPO (5). Se obtuvo tres resultados positivos correspondientes a anti-MPO en dos pacientes con AR y en un paciente con LES y uno correspondiente a anti-PR3 en un paciente con AR. En AR la incidencia de ANCA ha sido reportada entre un 0 y un 40% y aunque se refiere a un predominio de anti-MPO, también se reportan algunos casos de PR3 (1), esto pudo observarse en el estudio. Existen además reportes diversos en relación con la relevancia clínica de los ANCA y a pesar de que se ha observado una asociación entre estos autoanticuerpos y la actividad de la enfermedad, los resultados no han sido confirmatorios (1, 5). La presencia de ANCA se ha descrito hasta en un 70% de los pacientes con LES, correspondiendo casi sin excepción a MPO o patrón de IFI atípico el cual es habitualmente sin reactividad frente a la PR3 ni a la MPO, y su significancia clínica no ha sido elucidada aún (5).

La distribución de reactividad frente MPO respecto al diagnóstico clínico mostró que estos autoanticuerpos se presentaron en 2 de los 78 casos de AR (1.25%) y 1 de los 71 casos de LES (0.62%) mientras que la distribución de PR3 respecto al diagnóstico clínico fue 1 de 78 casos de pacientes con AR (0.62%), los porcentajes son respecto al total de la muestra (Tabla 3). Estos resultados se presentaron en pacientes mujeres. No se puede inferir que hay más

frecuencia en el genero femenino, por la razón que hay desproporción de género en la muestra del estudio.

Se presentaron dos resultados dudosos de los anticuerpos, uno para cada anticuerpo estudiado (MPO y PR3), estas muestras son aquellas que presentaron una concentración entre 7 y 10 U/mL y están consideradas como zona gris, estos resultados se pueden presentar cuando los niveles del antígeno estudiado no llegan al limite de detección de la prueba pero existen en la muestra o si hay presencia de interferentes, como alguna proteína u otro anticuerpo que produzca este efecto. Considerando que no se tomó en cuenta el estado de enfermedad de los pacientes en el estudio, estos datos pueden deberse a que en el momento de la recolección de las muestras las concentraciones no eran suficientemente altas como para clasificarlos positivos. No se realizó cuantificación posterior de los niveles de ANCA para confirmar la positividad de estos pacientes.

No puede realizarse una comparación de positividad de los anticuerpos en los géneros, ya que la proporción de hombres es menor a la de mujeres, por lo que la desigualdad en la misma, no permite que haya validez estadística, siendo este una limitación del estudio.

Una vez visto que las mujeres fueron las que presentaron la positividad para ANCA se puede decir respecto a la edad de los pacientes y la relación con la positividad, que los rangos de edades donde se encontraron mas positivos fueron de 20 a 39 años para p-ANCA, y para c-ANCA fue de 40 a 49, lo que concuerda con la literatura, ya que enfermedades como LES son mas frecuentes en mujeres de edad reproductiva y la AR afecta en su mayoría a las personas de edad avanzada (Tabla 4)(13). Según la prueba de Chi cuadrado aplicada a las edades y la positividad de los anticuerpos, no tienen relación entre si porque no hay diferencia significativa entre las frecuencias presentadas.

El diagnóstico rápido de vasculitis asociadas a ANCA, es críticamente importante, debido a que el daño a órganos ocurre rápidamente y se puede mitigar con terapia inmunosupresora. En las patologías que afectan el tejido conectivo suele presentarse vasculitis las cuales se pueden asociar a ANCA. Debido a que el presente estudio es descriptivo, no se demostró la asociación del apareamiento de ANCA con algún proceso vasculítico del paciente en este tipo de enfermedades, como se ha hecho con granulomatosis de Wegener. Sin embargo, es recomendable que los estudios en este campo continúen debido a que la

participación de los ANCA en diversos procesos vasculíticos adquiere cada vez mayor interés en la comunidad científica debido a su papel patogénico.

X. CONCLUSIONES

1. En el grupo de pacientes diagnosticados con patologías del tejido conectivo asociadas a vasculitis que asistieron a las clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, se presentó baja presencia de anticuerpos ANCA.
2. Por ser un estudio de tipo descriptivo y al ser la muestra elegida por conveniencia, no se puede realizar una asociación del apareamiento de los ANCA con los procesos vasculíticos de las patologías del tejido conectivo incluidas
3. La enfermedad más frecuente en el estudio fue artritis reumatoidea seguida de lupus eritematoso sistémico, con 48.75% y 44.37% respectivamente, presentándose en mayor porcentaje en el género femenino de la población estudiada.
4. El rango de edad más afectado fue de 40 a 49 años para AR mientras que para el de LES fue el rango comprendido entre 20 y 29 años.
5. La positividad de ANCA se presento en el total de muestras del genero femenino, y se presento un caso dudoso en la población masculina.
6. No se pudo establecer una relación entre la presencia de ANCA con la enfermedad y el género, debido a la heterogeneidad en la muestra en cuanto a las proporciones de cada enfermedad y la relación de mujeres y hombres.

XI. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios científicos que profundicen sobre las enfermedades poco frecuentes en este trabajo, como: dermatomiositis, poliarteritis nodosa y esclerodermia, sin ignorar las más frecuentes: lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, con el fin de enfatizar el papel de ANCA en las vasculitis que se desarrollan en estas enfermedades.
2. Llevar a cabo estudios epidemiológicos en Guatemala sobre la prevalencia e incidencia de estos anticuerpos en diversas enfermedades que involucran vasculitis, con el fin de generar información de índices de salud respecto a las enfermedades autoinmunes de la colágena.
3. Realizar estudios de la prevalencia de los ANCA en la población sana de Guatemala, para demostrar la frecuencia de estos anticuerpos y así tener información que pueda servir como elemento diagnóstico en las situaciones clínicas a las que se han descrito asociaciones de los mismos.

XII. REFERENCIAS

1. Hernández MV. Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo en pacientes con Artritis Reumatoide. *Rev Cub Med* 2000; 2(1):32-37
2. Valero E, García L, Mendoza Z. Concepto, clasificación y etiopatogenia de las vasculitis. *Medicine* 2005. 9(31): 2001-2009
3. Schonermarck U, *et al.* Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Journal of British Society for Rheumatology* 2001;40: 178-184.
4. Jennette JC, Wilkman AS, Falk Rj. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int* 1998; 53:796-8.
5. Calvo JM, *et al.* Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA): correlaciones clínico-patológicas de una serie de 82 casos. *An Med Int* 2002; 19(1):19-22
6. Kokiuiina E. Anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo en la clasificación de las vasculitis sistémicas. *Rev Cub Med* 2003; 42(6)
7. Guerreiro AM, *et al.* Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA): una herramienta importante en el diagnóstico de las vasculitis. *Rev Cub Hem In Hem* 2002; 18(3)
8. Brockmann H, *et al.* Proteinase-3 as the major autoantigen of c-ANCA is strongly expressed in lung tissue of patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Res* 2002; 4:220-225.
9. Campanelli D, *et al.* Azurocidin and a homologous serine protease from neutrophils. Differential antimicrobial and proteolytical properties. *J Clin Invest* 1990;85:904-915.
10. Gabay JE, Scott RW, Campanelli D. Antibiotic proteins of human polymorphonuclear leukocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86:5610-5614.
11. Yang JJ, *et al.* Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase. *Am J Pathol* 1996; 149:1617-1626.
12. Westman K, *et al.* High Proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2926-2933.
13. Parslow TG, Stites D, Terr A, Imboden J. *Inmunología básica y clínica*. 10 ed. México: Manual Moderno, 2002. 917pp.

14. Garcia OH, Pereira N, Flores R. Enzimas Generadoras de especies reactivas del oxígeno: mieloperoxidasa. *Rev Cubana Invest Biomed* 1998; 17(3):190-7.
15. Karger S, *et al.* Protective effects of IRFI-016, a new antioxidant agent in myocardial damage, following coronary artery occlusion and reperfusion in the rat. *Pharmacology* 1994; 48:157-66.
16. Joseph P, Srinivasan NS, Kulkarni AP. Placental peroxidase further purification of the enzyme and oxidation of thiobenzamide. *Placenta* 1993; 14(3):309-19.
17. Agner K.. Verdoperoxidase; A ferment isolated from leukocytes. *Acta Physiol Scand* 1941;2(8):1-62.
18. Harrison JE. The subunit structure of crystalline canine myeloperoxidase. *Biochim Biophys Acta* 1977; 493:247-59.
19. Molina J, Abad J, Posada J. Laboratorio básico en enfermedades reumáticas más comunes. *IATREIA* 1990; 3:85-90
20. Jennette JC. Pathogenic potential of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Lab Invest* 1994; 70:135-137.
21. Mirapeix E. Patogenia de las vasculitis de vaso pequeño; contribución de los anticuerpos anticitoplasmáticos ANCA. *Nefrología*. 1998; 18(1):22-31
22. Linuesa O. ANCA y Vasculitis. 4 mayo de 2001. Fecha de consulta: 2 marzo de 2007. Disponible en URL: <<http://www.geocities.com/oarranzli/index.htm>>
23. Rondon P, Aguilar A, Gallego M. Trombopenia asociada a esclerodermia localizada. *An Med Interna* 2001; 18(2):88-89
24. Ruiz JA, *et al.* Enfermedades del tejido conectivo y vasculitis sistémicas; programa anual 2001-2002 de formación continuada acreditada para médicos de atención primaria. Pagina principal. Fecha de consulta marzo de 2007. Disponible en URL <<http://www.medynet.com/elmedico/aula2001/tema7/vasculitis.htm>>
25. Martínez-Taboada VM, Goronzy JJ, Weyand CM. Clonally expanded T cells in patients with polymialgia reumatica and giant cell arteritis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996; 79:263-70.
26. Cid MC, *et al.* Immunohistochemical analysis of lymphoid and macrophage cell subset and their immunologic activation markers in temporal arteritis. *Arthritis Rheum*. 1989; 32:884-93.
27. Bennett y Plum, *et al.* Tratado de Medicina Interna. 6ta ed. México 1996. p. 1704-1750.
28. Neira F, Ortega J. Tratamiento del dolor en la artritis reumatoide fundamentado en medicina basada en la evidencia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2006; 13(8):561-566

29. Kenneth H, Fye, MD Nuevos tratamientos para la artritis reumatoidea drogas antirreumáticas de acción lenta disponibles y prometedoras. *Rev Cub Med* 2000; 39(3):180-9
30. Salazar SF. Dermatomiositis juvenil. *Rev Neurol* 2002; 34:178-80
31. García R. Poliarteritis nodosa. *An Pediatr* 2005; 62:267-70
32. Kelley WN, *et al.* Textbook of Rheumatology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997.
33. Pfreundschuh M, Scholmerich J. Fisiopatología y bioquímica. Madrid: Harcourt eds. 1999. p. 104-107
34. Ramírez G, *et al.* Lupus sistémico eritematoso. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina–ASCOFAME- Seguro Social de Salud. 2000 p. 11-50.
35. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000; 355:53-57.
36. Ishak A, *et al.* ANCA–Associated Small-Vessel Vasculitis. *Am Fam Phy* 2002;65(8):1615-1620

XIII. ANEXOS

ANEXO 1

Auto antígenos reconocidos por ANCA en IFI en vasculitis sistémicas primarias de pequeño vaso.

Enfermedad	ANCA IFI	Frecuencia %	Ag blanco (ELISA)
Granulomatosis de Wegener	c-ANCA	75-80	PR3
	p-ANCA	10-15	MPO
	NEGATIVO	5-10	
Poliangeítis Microscópica/GNRP	c-ANCA	25-35	PR3
	p-ANCA	50-60	MPO
	NEGATIVO	5-10	
Síndrome de Churg-Strauss	c-ANCA	25-30	PR3
	p-ANCA	25-30	MPO
	NEGATIVO	40-50	

ANCA: anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilo; IFI: inmunofluorescencia indirecta; c-ANCA: anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilo patrón citoplasmático a la técnica de IFI; p-ANCA: anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilo patrón perinuclear a la técnica de IFI

Fuente: Kokiuna E. Anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo en la clasificación de las vasculitis sistémicas. Rev Cub Med 2003; 42(6).

ANEXO 2

Nomenclatura y definiciones de las vasculitis según la Conferencia de Consenso de Chapel-Hill (1994)

1. Vasculitis de grandes vasos

Arteritis (de la temporal) de células gigantes

Arteritis granulomatosa de la aorta y sus ramas mayores con predilección por las ramas extracraneales de la carótida. Frecuentemente afecta a la arteria temporal en paciente mayor de 50 años y puede estar asociada a polimialgia reumática.

Enfermedad de Takayasu

Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas mayores que generalmente afecta a pacientes menores de 50 años.

2. Vasculitis de vasos medianos

Poliarteritis nudosa clásica

Inflamación necrotizante de arterias de mediano o pequeño calibre sin glomerulonefritis ni vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas

Enfermedad de Kawasaki

Arteritis de arterias grandes, medianas y pequeñas, asociada a síndrome mucocutáneo ganglionar. Las arterias coronarias se afectan a menudo. La aorta y las venas pueden afectarse. Usualmente ocurre en niños.

3. Vasculitis de pequeño vaso

Granulomatosis de Wegener

Inflamación granulomatosa que afecta al tracto respiratorio superior e inferior y vasculitis necrotizante que afecta desde pequeños vasos a vasos de mediano calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias). La glomerulonefritis necrotizante es frecuente.

Síndrome (enfermedad) de Churg- Strauss

Inflamación granulomatosa eosinofílica que afecta al tracto respiratorio y vasculitis necrotizante que afecta desde pequeños vasos a vasos medianos y asociada con asma y eosinofilia

Poliangéitis microscópica

Vasculitis necrotizante con pocos o ningún depósito inmune, que afecta a los pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas). Puede verse arteritis necrotizante de arterias de pequeño y mediano calibre. La glomerulonefritis necrotizante es muy común y la capilaritis pulmonar ocurre con frecuencia

Síndrome de Schönlein-Henoch

Vasculitis con depósitos inmunes preferentemente de IgA, que afecta a los pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas). Típicamente afecta a la piel, intestino grueso y glomérulo y se asocia con artralgias o artritis

Vasculitis crioglobulinémica esencial

Vasculitis con depósitos inmunes de crioglobulinas que afectan a los pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas) y asociada con crioglobulinas en el suero. La piel y el glomérulo se afectan frecuentemente

Angeítis cutánea leucocitoclástica

Angeítis cutánea leucocitoclástica aislada, sin afectación sistémica ni Glomerulonefritis

Fuente: Valero E, García L, Mendoza Z. Concepto, clasificación y etiopatogenia de las vasculitis. *Medicine* 2005. 9(31): 2001-2009

ANEXO 3

Clasificación de vasculitis. Watts (1997)		
Vaso dominante	Primarias	Secundarias
Grandes arterias	Arteritis de células gigantes	Aortitis asociada con AR
	Arteritis de Takayasu	Infección (sífilis)
Arterias medianas	Panarteritis clásica	PAN asociada a hepatitis B
	Enfermedad de Kawasaki	
Arterias medianas y pequeños vasos	Granulomatosis de Wegener*	Vasculitis secundaria a AR, LES, Síndrome de Sjögren
	Enfermedad de Churg-Strauss*	Fármacos
Infecciones (VIH)	Púrpura de Schönlein-Henoch	Poliangeítis microscópica*
		Fármacos
Pequeños vasos (leucocitoclástica)	Crioglobulinemia	Infección
	Angéitis cutánea leucocitoclástica	Asociada a VHC

AR: artritis reumatoide; PAN: poliarteritis nodosa; LES: lupus eritematoso sistémico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C. *Las enfermedades asociadas frecuentemente con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (antimieloperoxidasa y antiproteinasa 3) tienen un riesgo significativo de afectación renal, y mayor respuesta a la terapia inmunosupresora con ciclofosfamida.

Fuente: Valero E, García L, Mendoza Z. Concepto, clasificación y etiopatogenia de las vasculitis. *Medicine* 2005. 9(31): 2001-2009

ANEXO 4

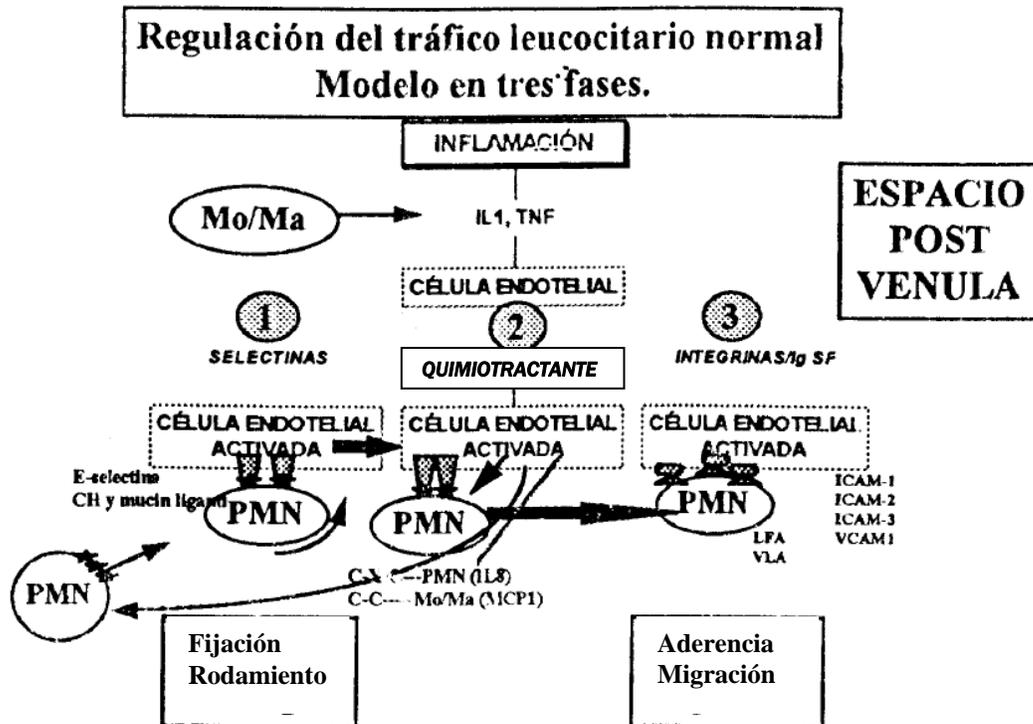


Fig. 2. —Modelo en tres fases que regula el tráfico leucocitario normal.

1. Acción de las selectinas endoteliales que reconocen los carbohidratos y mucín-ligandos de los leucocitos iniciando la primera fase de «Fijación y rodamiento». 2. Segunda fase en la que la célula endotelial activada secreta quimoquinas que atraerán nuevos leucocitos y estimularán las integrinas de los leucocitos adheridos por las selectinas. 3. Tercera fase o de adhesión firme «adherencia y migración» en las que las integrinas leucocitarias activadas por los factores quimiotácticos reconocen los ICAMS endoteliales, proporcionando la adherencia firme necesaria para su ulterior migración al espacio intersticial. En condiciones fisiológicas esta secuencia tendría lugar en el espacio postvénula. Durante la inflamación tendría lugar en el espacio vascular.

Fuente: Mirapeix E. Patogenia de las vasculitis de vaso pequeño; contribución de los anticuerpos anti citoplasmáticos ANCA. Nefrología. 1998;18(1):22-31

ANEXO 5

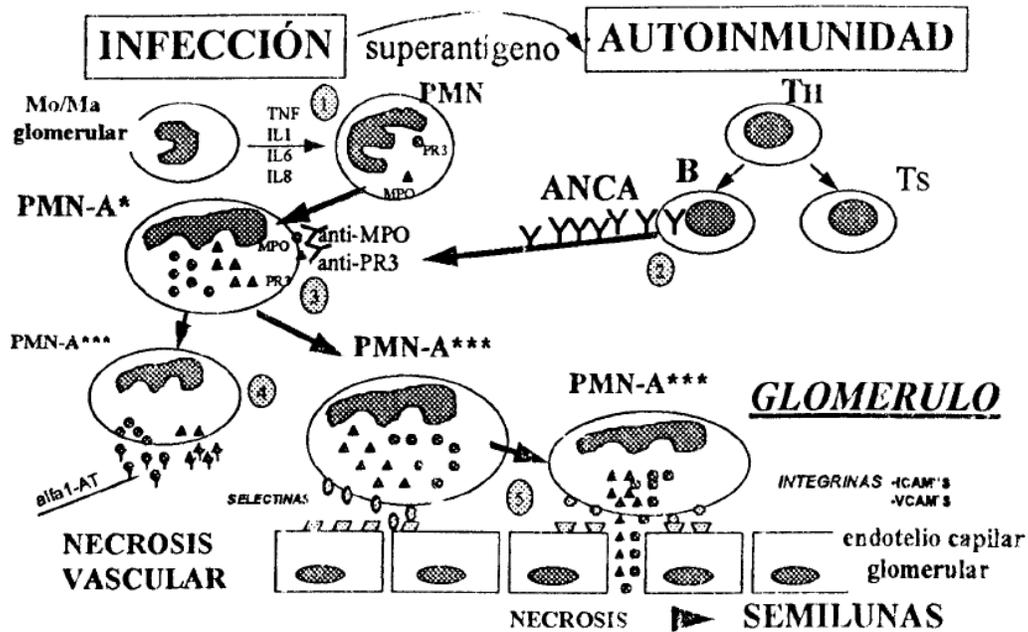


Fig. 1. —Contribución de los anticuerpos anticitoplasmáticos (ANCA) en la patogenia de las vasculitis. 1. Neutrófilos activados por las linfoquinas secretadas por los macrófagos estimulados en el contexto del fenómeno inflamatorio. 2. Autoinmunidad desencadenada por la aparición de superantígenos y aparición de los ANCA anti-PR3 y anti-MPO. 3. Reconocimiento de las enzimas lisosómicas intracelulares traslocadas a la superficie del PMN por parte de los ANCA anti-MPO y anti-PR3. 4. Superactivación del PMN con gran liberación enzimática responsable de la necrosis vascular. 5. Adhesión celular y secreción enzimática en el lecho endotelial glomerular con necrosis y formación de semilunas epiteliales.

Fuente: Mirapeix E. Patogenia de las vasculitis de vaso pequeño; contribución de los anticuerpos anticitoplasmáticos ANCA. Nefrología. 1998;18(1):22-31

ANEXO 6

Manifestaciones clínicas en el lupus eritematoso sistémico		
Manifestaciones	Frecuencia aproximada	
	Al principio	En cualquier momento
Inespecíficas		
Fatiga	--	90
Fiebre	36	80
Perdida de peso	--	60
Artralgia/mialgia	69	95
Específicas:		
Artritis		
Cutáneas		
Exantema en mariposa	40	50
LE discoide	6	20
Fotosensibilidad	29	58
Ulceras en la mucosa	11	30
Alopecia	--	71
Fenómeno de Raynaud	18	30
Purpura	--	15
Urticaria	--	9
Renales		
Nefrosis	--	18
Gastrointestinales		
Pulmonares		
Pleuresía	--	45
Derrames	--	24
Neumonía	--	29
Cardíacas		
Pericarditis	--	48
Soplos	--	23
Cambios electrocardiográficos	--	34
Linfadenopatía	7	50
Esplenomegalia	--	20
Hepatomegalia	--	25
Sistema nervioso central		
Funcionales	--	La mayoría
Psicosis	--	20
Convulsiones	--	20
Hematológicas		
	--	90

Fuente: Parslow TG, Stites D, Terr A, Imboden J. Inmunología básica y clínica. 10.ed. México: Manual Moderno, 2002. 917pp.

ANEXO 7

Criterios de clasificación del lupus eritematosos sistémico según el Colegio Americano de Reumatología	
Criterio	Definición
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, respetando los pliegues nasolabiales
Rash discoide	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratoticas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico.
Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras observadas por el médico.
Artritis	Artritis no erosiva en dos o mas articulaciones periféricas, con inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación.
Serositis	Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural Pericarditis: documentada por ECG, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pericárdico.
Nefropatía	Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o mayor a tres cruces si no se ha cuantificado, o Cilindruia: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos.
Alteración neurológica	Convulsiones o psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que las puedan producir.
Alteración hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis Leucopenia < de 4.000/mm ³ en 2 ocasiones Linfopenia < de 1.500/mm ³ en 2 ocasiones Trombopenia < de 100.000/mm ³ no secundaria a fármacos.
Alteración inmunológica	Anti DNA positivo Anti Sm positivo Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en 1) Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (+) a títulos medios o altos 2) Anticoagulante lúpico (+) Serología luética falsamente (+) durante al menos 6 meses
Anticuerpos antinucleares positivos	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos
Título anormal de anticuerpos antinucleares	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos

Fuente: Bennett y Plum, *et al.* Tratado de Medicina Interna. 6ta ed. México 1996. p. 1704-1750.

ANEXO 8

Criterios para la clasificación de poliarteritis nodosa según el Colegio Americano de Reumatología	
1. Pérdida de peso	Pérdida de 4 Kg o más de peso corporal desde el comienzo de la enfermedad, no debido a dieta u otros factores.
2. <i>Livedo reticularis</i>	Patrón reticular moteado sobre la piel de extremidades o dorso.
3. Dolor testicular	Dolor espontáneo o a la palpación de los testículos, no debida a infección, trauma u otras causas.
4. Mialgia	Mialgia difusa (excluyendo hombros y cintura pélvica) o debilidad muscular o dolor a la palpación de los músculos de las piernas.
5. Mono o poli neuropatía	Mononeuropatía, mononeuritis múltiple o polineuropatía.
6. Presión diastólica mayor a 90 mmHg	Desarrollo de hipertensión con la TD mayor a 90 mmHg.
7. Aumento de nitrógeno ureico o de la creatinina	Nitrogeno de Urea mayor a 1,5 mg/dl, no debido a deshidratación u obstrucción.
8. Virus Hepatitis B	Presencia en suero del antígeno de superficie de la hepatitis B o de anticuerpos.
9. Alteraciones arteriográficas	Arteriografía con aneurismas u oclusiones de las arterias viscerales, no debida a arterioesclerosis, displasia fibromuscular u otras causas no inflamatorias.
10. Biopsia de vasos sanguíneos	Alteraciones histológicas mostrando mediano y pequeño calibre granulocitos o granulocitos y con polimorfonucleares. Leucocitos mononucleares en la pared arterial.
Con fines de clasificación, se necesitan al menos 3 criterios para que un paciente pueda ser diagnosticado de poliarteritis nodosa (sensibilidad del 82,2 % y especificidad de 86,6 %).	

Fuente. Parslow TG, Sities D, Terr A, Imboden J. Inmunología básica y clínica. 10ma ed. México: Manual Moderno, 2002. 917pp.

ANEXO 9

Ficha epidemiológica

Hospital "San Juan de Dios"

Laboratorio Clínico

Área de Inmunología

Banco de Sueros

FICHA DE INFORMACIÓN

Código de suero:

No. Historia clínica:

Género del paciente: Masculino Femenino

Edad del paciente:

Fecha de extracción:

Diagnóstico: _____

Tiempo del diagnóstico de la enfermedad:

Fuente: Laboratorio Clínico del Hospital "San Juan de Dios", Área de Inmunología.