



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Pruebas de laboratorio para el estudio de las enfermedades sistémicas autoinmunes

Prof. Dr. José Manuel Porcel (*)

El diagnóstico de la mayoría de los procesos reumáticos autoinmunes se establece mediante criterios clínicos. No obstante, algunas pruebas de laboratorio pueden ayudar a confirmar la sospecha de una enfermedad en particular y a monitorizar su actividad (p.ej. los anticuerpos anti-DNA de doble hélice -dsDNA- y algunas proteínas del complemento en el lupus eritematoso sistémico -LES-). A continuación describiremos el significado de los datos analíticos que comúnmente se solicitan ante la sospecha de una enfermedad sistémica autoinmune.

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA: VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR Y PROTEÍNA C REACTIVA

La fase aguda se define como la actividad fisiopatológica que acompaña a la inflamación. Aquellas proteínas cuyas concentraciones plasmáticas cambian al menos un 25% durante los estados inflamatorios se conocen como proteínas de fase aguda. Existen muchas y el cambio en sus concentraciones puede implicar bien un incremento (p.ej. complemento, velocidad de sedimentación globular -VSG-, proteína C reactiva -PCR-, fibrinógeno, haptoglobina, ferritina) o un descenso (albúmina, transferrina). Muchas de estas proteínas se sintetizan en el

hígado en respuesta al estímulo de determinadas citocinas como la interleucina 6.

La VSG traduce la distancia, medida en milímetros, de caída de los eritrocitos en un tubo de Wintrobe o de Westergren en el periodo de una hora. Este fenómeno está en gran parte influenciado por las proteínas plasmáticas que rodean al eritrocito, como el fibrinógeno, que aumentan durante las respuestas de fase aguda. El aumento del fibrinógeno favorece la agregación de los hematíes (*rouleaux*), provocando una caída a mayor distancia durante el tiempo establecido (aumento de la VSG). Los valores de VSG están influenciados por numerosos factores (Tabla 1.1), el más importante de los cuales es la edad. El límite superior de la normalidad en el hombre se obtiene dividiendo la edad en años por 2; en las mujeres se obtiene añadiendo 10 a la edad en años y dividiendo el resultado por 2.

La PCR se mide por inmunoensayo y no se ve influenciada por la mayoría de los factores que afectan la VSG. Se incrementa más rápidamente que la VSG, que puede tardar varios días en hacerlo. Tanto la VSG como la PCR son pruebas muy inespecíficas. Sus valores pueden aumentar en una gran diversidad de procesos inflamatorios, como infecciones crónicas, neumonías, neoplasias o infarto de miocardio. Por ello, estas pruebas se consideran útiles para excluir la presencia de una enfermedad inflamatoria significativa. Por ejemplo, en una paciente con dolor difuso y puntos dolorosos a la exploración, datos que sugieren una fibromialgia, una VSG normal apoya este diagnóstico, mientras que una VSG de 90 mm/hr obliga a descartar otras enfermedades. De igual modo, en un paciente de más de 50 años con dolor muscular



(*) Prof. Dr. José Manuel Porcel

Jefe de Servicio de Medicina Interna y
Profesor Titular de Medicina del
Hospital Universitario Arnau de
Vilanova (Lleida-España).

Tabla 1.1. Factores que influyen en la VSG

Factores que aumentan la VSG	Factores que disminuyen la VSG
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Sexo femenino • Embarazo • Hipercolesterolemia • Neoplasias de células B (p.ej. mieloma) • Insuficiencia renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Enfermedad de células falciformes • Alteración de la forma del eritrocito (p.ej. microcitosis, anisocitosis, esferocitosis) • Policitemia • Leucocitosis extrema • Caquexia • Hipofibrinogenemia • Crioglobulinemia

proximal y VSG acelerada (>50 mm/hr) la polimialgia reumática y la arteritis temporal constituyen las primeras posibilidades diagnósticas. La VSG y la PCR son también moderadamente útiles para distinguir artritis inflamatoria de no inflamatoria, así como en la monitorización de algunas enfermedades con gran componente inflamatorio como la artritis reumatoide (AR) o la arteritis temporal.

PROTEÍNAS DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento tiene un papel importante en la patogénesis del LES y de otras enfermedades mediadas por complejos inmunes. Los pacientes con deficiencias de la vía clásica del complemento tienen una alta prevalencia de LES.

En la práctica clínica utilizamos ensayos que miden la actividad funcional de la cascada del complemento (CH50 o equivalente para la vía clásica y AH50 o equivalente para la vía alternativa) o las concentraciones plasmáticas de dos de sus proteínas fundamentales (C3 y C4). Los productos de fragmentación del complemento (p.ej. C3a, SC5b-9) reflejan con mayor fidelidad la activación del sistema que el descenso de los componentes individuales (C3, C4), pero su utilización se limita a la investigación. No es inhabitual observar un descenso de las concentraciones séricas de C4 y, particularmente de C3 (reflejo indirecto de su consumo por activación de la cascada del complemento), en pacientes con nefropatía lúpica proliferativa.

Los ensayos funcionales (CH50 y AH50) tienen especial interés para diagnosticar deficiencias hereditarias del complemento, situaciones en las que estas pruebas darán unos valores muy bajos o ausentes.

AUTOANTICUERPOS Factores reumatoides

Los factores reumatoides (FR) que se miden en la práctica clínica son anticuerpos IgM dirigidos contra la porción Fc de la IgG. Primariamente se utilizan para ayudar en el diagnóstico de la AR, pero las asociaciones clínicas de este tipo de autoanticuerpos son muy variadas (Tabla 1.2). Por ello, la solicitud indiscriminada de FR en determinadas situaciones clínicas sólo conduce a confusión. Por ejemplo, en un octogenario con artritis de rodillas y hombros es innecesario solicitar un FR, ya que puede ser positivo en personas de edad avanzada y la artrosis es el diagnóstico más frecuente en estas circunstancias.

Tabla 1.2. Asociaciones clínicas de los factores reumatoides

Enfermedades	%
<i>Enfermedades autoinmunes</i>	
• Artritis reumatoide	55-85
• Síndrome de Sjögren	70-90
• EMTC	50-60
• Crioglobulinemia mixta	40-100
• LES	15-30
• Cirrosis biliar primaria	40-75
• Poli/dermatomiositis	5-10
• Vasculitis ANCA-positivas	30
<i>Infecciones</i>	
• Hepatitis B o C	25-75
• Endocarditis bacteriana	25-50
• Lepra	5-60
• Tuberculosis	10
• Sífilis	15
<i>Otras enfermedades</i>	
• Fibrosis pulmonar	10-50
• Sarcoidosis	5-30
• Neoplasias	5-25
• Después de vacunaciones	10-15
<i>Individuos sanos</i>	5-7

EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; LES, lupus eritematoso sistémico; ANCA, anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo

Tabla 1.3. Enfermedades asociadas con positividad de los ANA

Enfermedades	Porcentaje ANA +
<i>Enfermedades autoinmunes sistémicas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • LES • Lupus farmacológico • Enfermedad mixta del tejido conectivo • Esclerodermia • Síndrome de Sjögren • Polimiositis/ dermatomiositis • Artritis juvenil • Artritis reumatoide 	95-100 ~100 ~100 60-80 50-75 50-60 50-70 30-50
<i>Enfermedades autoinmunes organoespecíficas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis autoinmune • Enfermedad de Graves • Tiroiditis de Hashimoto • Hipertensión pulmonar primaria • Enfermedad de Addison • Esclerosis múltiple • Púrpura trombocitopénica autoinmune 	~100 50 40-50 40 30 25 10-30
<i>Otras enfermedades</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Fibromialgia • Pacientes con implantes de silicona • Infecciones crónicas: endocarditis, tuberculosis, mononucleosis • Neoplasias sólidas y hematológicas • Fármacos: hipotensores, antibióticos, agentes biológicos 	15-25 15-25 Variable Variable Variable
<i>Sujetos sanos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Especialmente mujeres y ancianos 	5

LES, lupus eritematoso sistémico

EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; LES, lupus eritematoso sistémico; ANCA, anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo

Anticuerpos anti-citrulina

La determinación de los anticuerpos contra los péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP2), mediante un método de ELISA, se está convirtiendo en estándar para el diagnóstico de AR. Se observan en el 70-80% de los sujetos con AR y su especificidad para esta enfermedad es del 95%. Podrían ser especialmente útiles durante las fases iniciales de la enfermedad, para detectar pacientes en los que el FR aún no se ha positivizado. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con AR y FR negativo tienen anti-CCP2 positivos.

Anticuerpos anti-fosfolipídicos

Los anticuerpos anti-fosfolipídicos se trataron en otro artículo de esta publicación digital.

Anticuerpos antinucleares

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos con

reactividad predominante contra antígenos nucleares, pero también contra otros localizados en el citoplasma.

Los ANA se determinan habitualmente por una técnica de inmunofluorescencia indirecta (FANA) utilizando como sustrato células Hep-2 (células de carcinoma laríngeo humano). La positividad se traduce en la observación de una fluorescencia verdosa en el núcleo de las células. Es importante consignar el recíproco de la máxima dilución del suero en la que se observa dicha fluorescencia (título) y el patrón morfológico de la misma.

Se considera que los ANA son positivos si el título es $\geq 1/160$. Se debe tener en cuenta que estos autoanticuerpos están presentes no sólo en enfermedades autoinmunes sistémicas, sino también en procesos autoinmunes órgano específicos, infecciones, neoplasias e incluso en la población normal (Tabla 1.3). Así, utilizando células Hep-2 como sustrato se pueden observar positivities con títulos de 1/40 en el 32%, > 1/80 en el 13% y > 1/320 en el 3% de los sujetos sanos. Estos títulos permanecen constantes a lo largo del tiempo. Por consiguiente, los ANA no se pueden utilizar como una prueba de cribado en la

Tabla 1.4. Patrones de fluorescencia de los ANA y antígenos diana

Patrón	Antígenos	Enfermedades asociadas
Homogéneo (difuso)	Complejos histona-DNA (nucleosoma)	LES, lupus farmacológico
Periférico	dsDNA, laminina	LES, hepatitis autoinmune
Moteado	Sm, RNP, Ro/SSA, La/SSB, Scl-70, RNA polimerasa, otros	LES, Síndrome de Sjögren, EMTC, esclerodermia
Moteado polimórfico (PCNA)*	Antígeno celular de células proliferantes	LES
Centromérico	Cinetocoro	Esclerodermia limitada, fenómeno de Raynaud, cirrosis biliar primaria
Nucleolar	RNA nucleolar	Esclerodermia, esclerodermia-miositis
Citoplasmático	Histidil-tRNA sintetasa (Jo-1), P ribosomal, mitocondrias	Polimiositis, LES, cirrosis biliar primaria

* Este patrón varía de homogéneo a moteado discreto según la fase del ciclo celular LES, lupus eritematoso sistémico; EMTC, enfermedad mixta del tejido conectivo

población normal para identificar a los sujetos con enfermedades autoinmunes. No obstante, el hallazgo de unos títulos elevados de ANA ($\geq 1/640$) en un paciente sin evidencia actual de enfermedad autoinmune, debe seguirse de una observación clínica estrecha.

Los principales patrones de FANA se indican en la Tabla 1.4, aunque su interpretación tiene algunos problemas. El reconocimiento de un patrón específico depende en gran medida del observador. Cuando se diluye el suero problema pueden aparecer nuevos patrones de fluorescencia. Esto significa que algunos patrones (p.ej. homogéneo) pueden enmascarar el reconocimiento de otros patrones (p.ej. nucleolar), que se ponen de manifiesto al aumentar la dilución del suero del paciente. Ningún patrón denota una única enfermedad. Al contrario, los pacientes con enfermedades como el LES pueden expresar diferentes patrones de FANA (Figs. 1.1 y 1.2).

Los ANA, aunque útiles para apoyar el diagnóstico de LES o de otra enfermedad autoinmune sistémica cuando la probabilidad pre-prueba de las mismas es elevada, no tienen ninguna utilidad para predecir la actividad de la enfermedad. Es un error común repetir la determinación de ANA de forma periódica, como si fueran a negativizarse con el tratamiento o como si sus títulos fuesen a disminuir con la mejoría clínica de la enfermedad. Aún más común es el error de solicitar unos ANA como prueba de cribado ante pacientes con síntomas muy inespecíficos (fiebre, pérdida de peso, artromialgias) y escasa probabilidad clínica de enfermedad autoinmune sistémica. Un ejemplo sería el de una mujer joven con fatiga y dolores difusos en la que sospechamos depresión o

fibromialgia. El hallazgo de unos ANA positivos, generalmente a título bajo, sólo genera incerteza en el médico y ansiedad en la paciente. La determinación de ANA en este caso hubiese sido *a priori* innecesaria, ya que su positividad se puede observar en mujeres jóvenes con o sin fibromialgia, sin que ello indique enfermedad autoinmune.

Una vez conocida la presencia de ANA, se debe definir el antígeno diana contra el que van dirigidos (Tabla 1.5), a través de otras técnicas de laboratorio (ELISA, inmunofluorescencia, inmunoblotting, inmunodifusión). La presencia de algunos de estos anticuerpos, como los anti-centrómero, se puede asegurar conociendo simplemente el patrón de FANA sobre las células Hep-2, sin necesidad de pruebas adicionales.

Los anticuerpos anti-dsDNA se suelen determinar mediante técnicas de inmunofluorescencia sobre *Crithidia luciliae* o, más comúnmente mediante ELISA. Esta última permite además monitorizar las concentraciones de anti-dsDNA en sujetos con LES a lo largo del tiempo, ya que en algunos de ellos existe una correlación entre aquéllas y la eclosión de manifestaciones clínicas. Los anticuerpos anti-dsDNA son particularmente prevalentes en pacientes con nefropatía lúpica proliferativa.

En ocasiones, en un paciente con una enfermedad autoinmune sistémica no se detectan ANA. La razón puede ser que haya una ausencia real de este tipo de anticuerpos, que existan anticuerpos frente a antígenos solubles (p.ej. anti-Ro) o que los anticuerpos estén dirigidos contra algunos antígenos localizados en el citoplasma (anti-Jo1, anti-Ro). En las circunstancias aducidas en la Tabla 1.6 se deben solicitar unos anticuerpos anti-Ro.

Tabla 1.5. Autoanticuerpos específicos y enfermedades relacionadas

Autoanticuerpo	Enfermedades asociadas	Comentarios
Anti-dsDNA (DNA de doble cadena)	- LES (50%) - Ocasionalmente (bajas concentraciones) en: lupus farmacológico, artritis reumatoide, artritis juvenil, hepatitis autoinmune, individuos sanos	- Relativamente específico de LES (95%) - Las concentraciones elevadas de anti-dsDNA se asocian con nefritis - Las concentraciones de anti-dsDNA pueden fluctuar con la actividad de la enfermedad lúpica
Anti-ssDNA (DNA de cadena simple)	- LES (70%) - Otras enfermedades reumáticas	- No específico de LES - Las concentraciones no se correlacionan con la actividad de la enfermedad
Anti-Sm (Smith)	- LES (10-30%)	- Específicos de LES - Sm es una proteína nuclear no histónica
Anti-RNP (ribonucleoproteína)	- LES (40-60%) - EMTC (~100%)	- Estos anticuerpos se unen a proteínas que contienen U1-RNA
Anti-Ro/SSA	- LES (50%) - Sd. Sjögren primario (80%) - Otras enfermedades autoinmunes sistémicas - Deficiencias homocigotas de C2 y C4 - Individuos normales (0,1-0,5%)	- Se asocian con fotosensibilidad, lupus cutáneo subagudo, lupus neonatal con o sin bloqueo cardíaco y LES con ANA negativos - Los anti-Ro reconocen 2 proteínas: una de 52-Kd (Sd. Sjögren primario) y otra de 60-Kd (Sd. Sjögren asociado a LES)
Anti-La/SSB	- LES (15%) - Sd. Sjögren primario (40-50%) - Raro en otras enfermedades reumáticas - Cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune (anti-La de forma aislada)	- Suelen observarse en LES y síndrome de Sjögren, asociados a anti-Ro
Anti-centrómero	- Esclerodermia limitada (50%) - Fenómeno de Raynaud - Cirrosis biliar primaria	- Se detectan por el patrón de FANA sobre las células Hep-2
Anti-Scl70	- Esclerodermia difusa (50%)	- Su presencia aumenta el riesgo de fibrosis pulmonar en pacientes con esclerodermia
Anti-histonas	- Lupus farmacológico (>95%) - LES (80%)	- El lupus farmacológico aparece en el 10-15% de sujetos que toman ciertos fármacos: procainamida, hidralacina, diltiazem, minociclina, penicilamina, isoniacida, metildopa
Anti- P ribosomal	- LES (10-40%)	- Específicos de LES - Relacionados con psicosis y depresión lúpicas - Pueden hallarse en sujetos con LES y afección hepática o renal
Anti-Jo1	- Polimiositis (20%)	- Asociación con el síndrome antisintetasa (manos de mecánico, Raynaud, artritis, enfermedad pulmonar intersticial)

LES, lupus eritematoso sistémico; EMTC, enfermedad mixta del tejido conectivo

Anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo

Los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA) son anticuerpos dirigidos contra diferentes constituyentes de los gránulos del neutrófilo. Cuando se detectan mediante una técnica de inmunofluorescencia se distinguen tres patrones básicos: el citoplasmático (c-ANCA), el perinuclear (p-ANCA) y el indeterminado o atípico. Los c-ANCA (Fig. 1.3) traducen la existencia de anticuerpos dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3). Por otro lado, los p-ANCA (Fig. 1.4) se asocian a menudo con anticuerpos

contra la mieloperoxidasa (MPO), pero en otras ocasiones están dirigidos contra otras moléculas (elastasa, catepsina G, lactoferrina, lisozima, azurocidina). Las técnicas de inmunoblotting y de ELISA permiten la identificación de estos antígenos diana.

Los c-ANCA (PR3) son característicos de la granulomatosis de Wegener (90%), pero también se han descrito en pacientes con poliangeítis microscópica (<50%), enfermedad de Kawasaki (5%), sujeto sanos (1%) y rara vez en otros padecimientos. De hecho, el valor predictivo

Tabla 1.6. Indicaciones para la determinación de anticuerpos anti-Ro

- Mujeres gestantes con LES
- Mujeres con historia de hijos con bloqueo cardiaco o miocarditis
- Pacientes con erupciones fotosensibles
- Pacientes con sospecha de conectivopatía, pero ANA negativos
- Pacientes con síndrome de Sjögren
- Pacientes con púrpura vasculítica

LES, lupus eritematoso sistémico

positivo de unos c-ANCA para granulomatosis de Wegener es del 45-50%. Por otro lado, los p-ANCA anti-MPO se detectan fundamentalmente en el síndrome de Churg-Strauss (70-85%), la poliangéitis microscópica (50-70%), la glomerulonefritis necrotizante idiopática (50-85%), el síndrome de Goodpasture (10-30%) y en algunas vasculitis inducidas por fármacos. Los p-ANCA dirigidos contra moléculas diferentes de la MPO se han descrito en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o sus familiares (25%) y en un porcentaje bajo de otras enfermedades autoinmunes. Los patrones atípicos son difíciles de diferenciar de los patrones perinucleares.

Aunque los ANCAs son útiles para diagnosticar algunas vasculitis de pequeño vaso, casi siempre se requiere una biopsia confirmatoria. En este tipo de padecimientos, los títulos de ANCA de forma aislada no se deben utilizar para iniciar o guiar un tratamiento.

PUNTOS CLAVE

- VSG y PCR son útiles para excluir la presencia de una enfermedad inflamatoria activa.
- La solicitud indiscriminada de pruebas inmunológicas (FR, ANA) en pacientes con baja probabilidad clínica de enfermedad sistémica autoinmune sólo conduce a confusiones diagnósticas.
- Solicitar unos ANA sólo en pacientes con síntomas de enfermedad reumática autoinmune, dado que estos anticuerpos pueden ser positivos en muchas enfermedades no reumáticas e incluso en sujetos sanos.
- La positividad de los ANA es un dato de laboratorio esencial en el diagnóstico de algunos procesos autoinmunes sistémicos como el LES, pero no sirven para monitorizar la actividad de dicha enfermedad.
- Los ANA se suelen determinar mediante una técnica de inmunofluorescencia sobre células Hep-2 y se debe consignar tanto el patrón de fluorescencia como la cantidad de anticuerpos (título).

- Se consideran positivos los títulos de ANA $\geq 1/160$, pero no se deben utilizar mediciones seriadas ya que no hay correlación con el curso de las enfermedades autoinmunes sistémicas.
- Los anticuerpos anti-dsDNA, anti-Sm y anti-P ribosomal son muy específicos de LES.
- Los anticuerpos anti-Ro/SSA se pueden hallar en pacientes con LES y ANA negativos. Se detectan frecuentemente en el síndrome de Sjögren y también se relacionan con el desarrollo de lupus neonatal.
- La investigación de ANCA debe combinar la técnica de inmunofluorescencia con los ensayos específicos de antígeno (ELISA).
- Los c-ANCA anti-PR3 son muy específicos de enfermedad de Wegener.
- Los p-ANCA anti-MPO se detectan con frecuencia en el síndrome de Churg-Strauss y en la poliangéitis microscópica.

Autor:

Prof. Dr. José Manuel Porcel

Jefe de Servicio de Medicina Interna y Profesor Titular de Medicina del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida-España).

Correspondencia a:

jporcel@yahoo.es

El autor no declara conflicto de intereses.

Recibido: 18/03/2007

Aceptado para publicación: 21/03/2007

Referencias bibliográficas

1. Binder SR. Autoantibody detection using multiplex technologies. *Lupus* 2006; 15:412-21.
2. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368:404-18.
3. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J* 2005; 98:185-91.
4. Csernok E, Lamprecht P, Gross WL. Diagnostic significance of ANCA in vasculitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:174-5.
5. Habash-Bseiso DE, Yale SH, Glurich I, Goldberg JW. Serologic testing in connective tissue diseases. *Clin Med Res* 2005; 3:190-3.
6. Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:17-24.
7. Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:661-70.
8. Kallenberg CG, Stegeman CA, Bootsma H, Bijl M, Limburg PC. Quantitation of autoantibodies in systemic autoimmune diseases: clinically useful? *Lupus* 2006; 15:397-402.
9. Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2006; 64:227-35.

10. Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH. Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:217-28.
 11. Nowak UM, Newkirk MM. Rheumatoid factors: good or bad for you? *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:180-8.
 12. Porcel JM. Manejo del síndrome antifosfolipídico. Artículos Especiales. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina. Diciembre 2006. Disponible en: http://www.clinica-unr.org/Especiales/15/Especiales_15_AAF_Pag_1.htm
 13. Wiik AS. Anti-nuclear autoantibodies: clinical utility for diagnosis, prognosis, monitoring, and planning of treatment strategy in systemic immunoinflammatory diseases. *Scand J Rheumatol* 2005; 34:260-8.
-