

Criterios Diagnósticos y Biomarcadores en Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) Autoinmune

Descifrando el daño microvascular
desde el Laboratorio de Inmunología



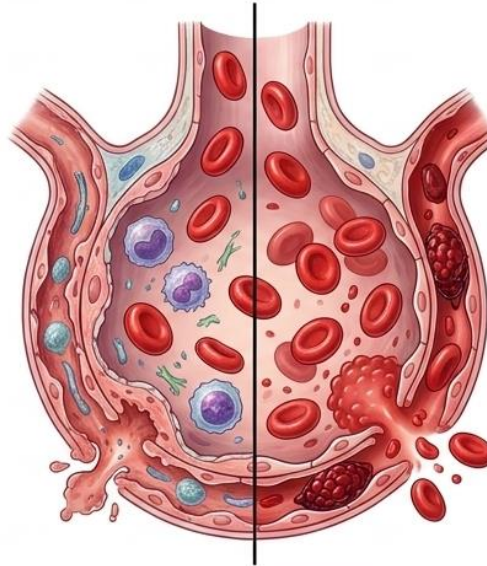
IX Jornada Multidisciplinar 2026
Marta Fandos Sánchez
Servicio de Análisis Clínicos
Sección Inmunología

La Emergencia Vital: Dos Vías Hacia la Hemorragia Alveolar

Capilaritis Pulmonar

Mecanismo: Inflamación destructiva del endotelio capilar.

Contexto Clínico:
Característico en brotes severos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis sistémicas.



Microangiopatía Trombótica

Mecanismo: Trombosis in situ en los capilares alveolares, rompiendo la barrera alvéolo-capilar.

Contexto Clínico:
Característico del Síndrome Antifosfolípido (SAF) Catastrófico.

Impacto Clínico: Su aparición exige pruebas de laboratorio urgentes para dirigir el tratamiento inmunosupresor o anticoagulante intensivo.

El Espectro Autoinmune y el Cambio de Paradigma



Sensibilidad

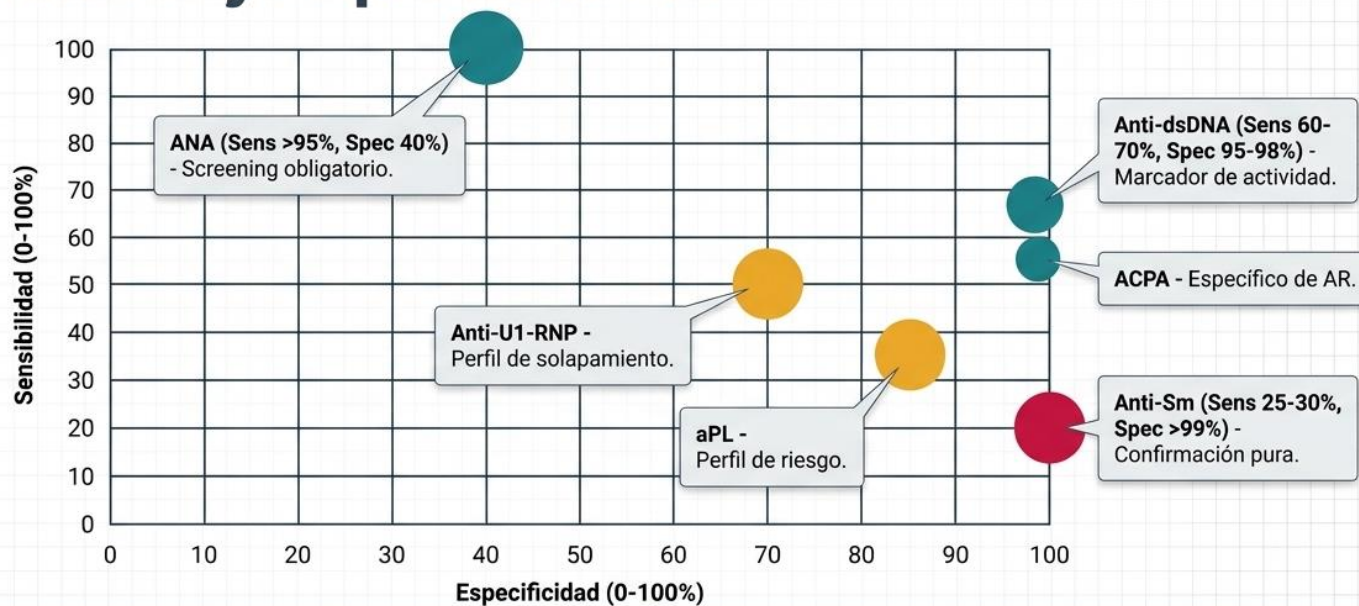


Especificidad (99%)

Los criterios modernos sacrifican sensibilidad periférica para garantizar la certeza absoluta en la clasificación. (Ej: SAF 2023 exige 99% de especificidad).

Enfermedad	Mecanismo	Biomarcadores Clave
LES	Neumonitis/capilaritis lúpica	Anti-dsDNA, anti-Sm, consumo C3/C4
SAF	Microtrombosis capilar	Anticoagulante lúpico, aCL, anti- β 2GP1
EMTC	Inflamación de superposición	Anti-U1-RNP ($\geq$ 1:1600)
Esclerosis Sistémica	Crisis microvascular	Anti-centrómero, Anti-Scl-70
Miositis	Daño alveolar en EPID rápida	Anti-Jo-1, Anti-MDA5
Artritis Reumatoide (AR)	Capilaritis necrótica	FR, Anti-CCP

El Arsenal Inmunológico: Coordenadas de Sensibilidad y Especificidad



La arquitectura del diagnóstico moderno exige iniciar con alta sensibilidad (arriba a la izquierda) y confirmar con especificidad absoluta (abajo a la derecha).

La IFI como Gold Standard para el Diagnóstico de Enfermedades Autoinmunes

La Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) sobre células HEp-2 es el método de referencia internacional para el cribado de anticuerpos antinucleares (ANA).



Información Tridimensional

Aporta datos críticos simultáneos: título, intensidad y patrón de fluorescencia.



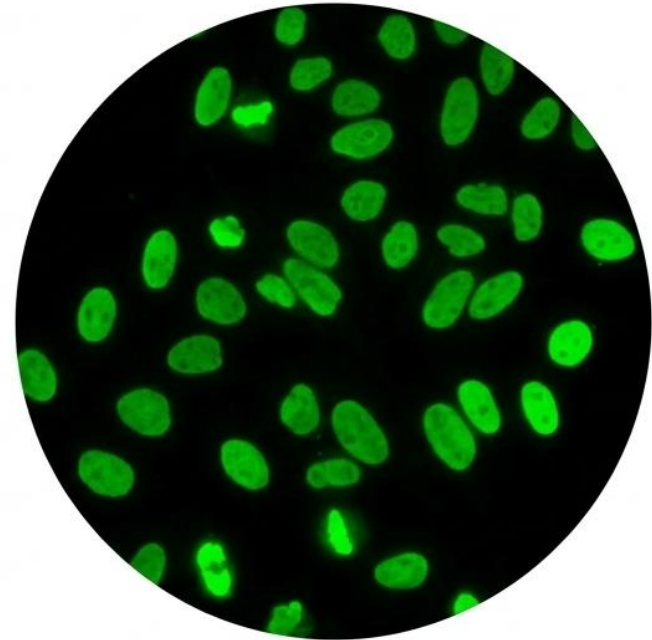
Sensibilidad Primaria

Capacidad inigualable como prueba de entrada para detectar reactividad inmunológica antes de la manifestación clínica.



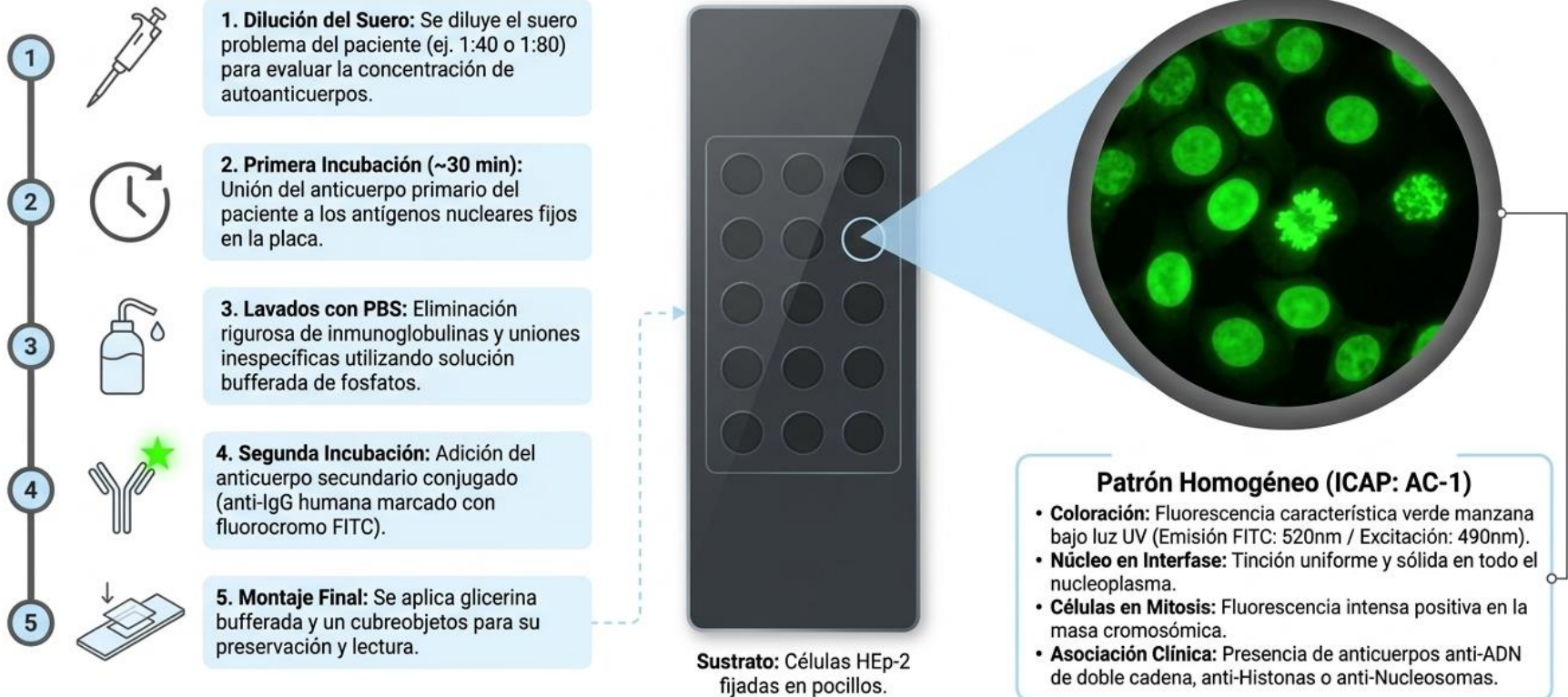
Orientación Topográfica

Permite evaluar el núcleo, el citoplasma y el aparato mitótico en un solo ensayo.

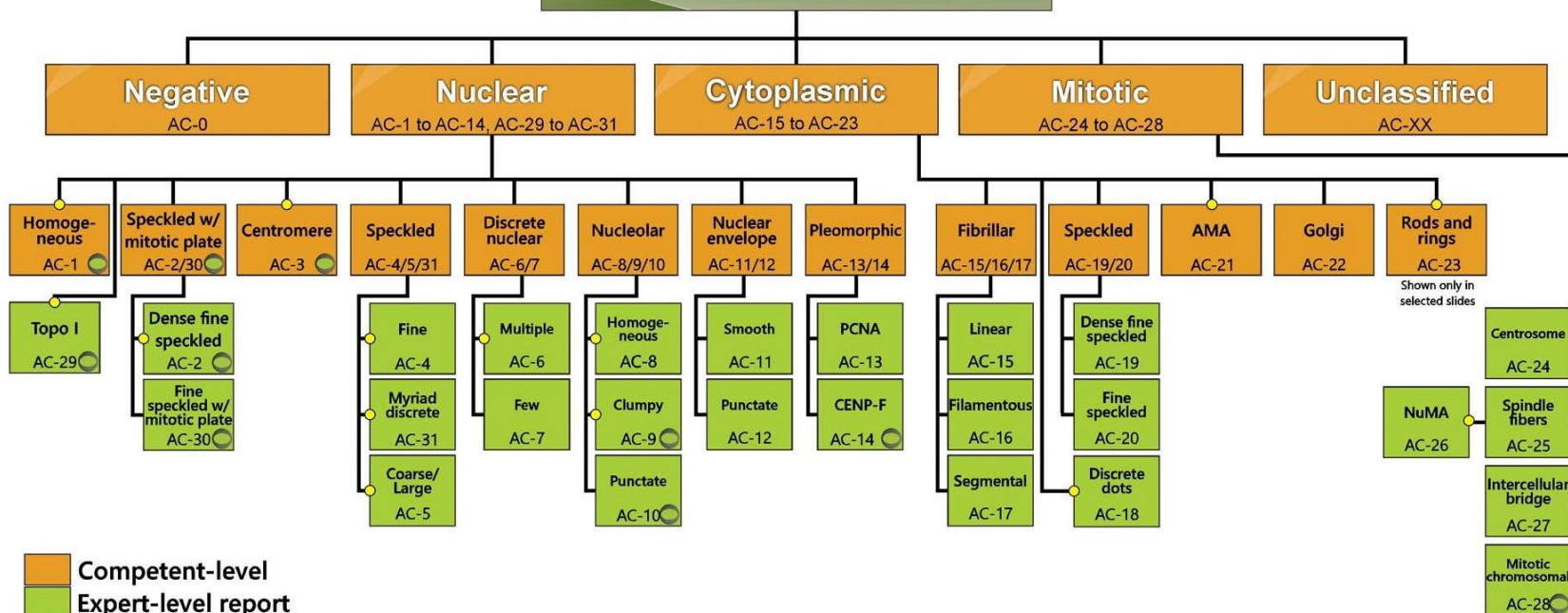


Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) en Células HEp-2

De la preparación de la muestra a la interpretación diagnóstica

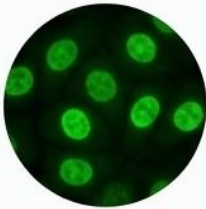


HEp-2 cell patterns



*Classification tree updated February 2024

Traducción Clínica: De la Imagen Fluorescente al Biomarcador (Consenso ICAP)

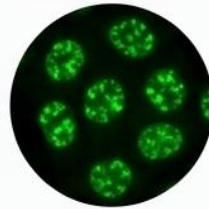


AC-1 (Nuclear Homogéneo)

Anticuerpo:
Anti-dsDNA / Nucleosomas

Enfermedad:
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Alarma Clínica:
Marcador clásico de actividad severa, nefritis y capilaritis lúpica.

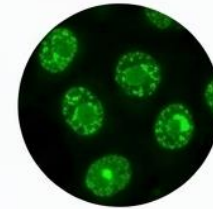


AC-5 (Nuclear Moteado Grueso)

Anticuerpo:
Anti-Sm / Anti-U1-RNP

Enfermedad:
LES / EMTC

Alarma Clínica:
Títulos masivos ($\geq 1:1600$) son el requisito absoluto para confirmar EMTC.



AC-29 (Tipo Topoisomerasa I)

Anticuerpo:
Anti-Scl-70

Enfermedad:
Esclerosis Sistémica

Alarma Clínica:
Predictor específico de progresión pulmonar intersticial rápida y fibrosis.

Cuantificando la Señal: ELISA y Quimioluminiscencia (CLIA)

Ensayo Inmunoenzimático (ELISA)

Mecanismo

Reacción antígeno-anticuerpo con detección enzimática.

- + **Pros:** Mediciones cuantitativas de concentración, amplio rango dinámico, automatizable, bajo costo.
- **Contras:** Riesgo de falsos positivos/negativos sin estandarización rigurosa (ISO, OMS).

Innovación

El ELISA digital (matrices SiMoA) cuenta moléculas individuales, siendo hasta 1000 veces más sensible que los métodos convencionales.

Inmunoensayo Quimioluminiscente (CLIA)

Mecanismo

Partículas magnéticas y sustratos que emiten luminiscencia proporcional a la unión.

Sensibilidad

Posee la mayor sensibilidad entre los métodos de diagnóstico clínico de rutina.

- + **Pros:** Alta especificidad (ausencia de emisiones interferentes), intensidad de señal, obtención rápida de resultados. Se usa en paneles específicos (ENA, anti-dsDNA, RF).
- **Contras:** Las reacciones con cinética compleja pueden producir gráficos no lineales.

La Confirmación Definitiva: Inmunoblot

Mapeo multiplexado para diseccionar perfiles de autoanticuerpos específicos.

Mecanismo

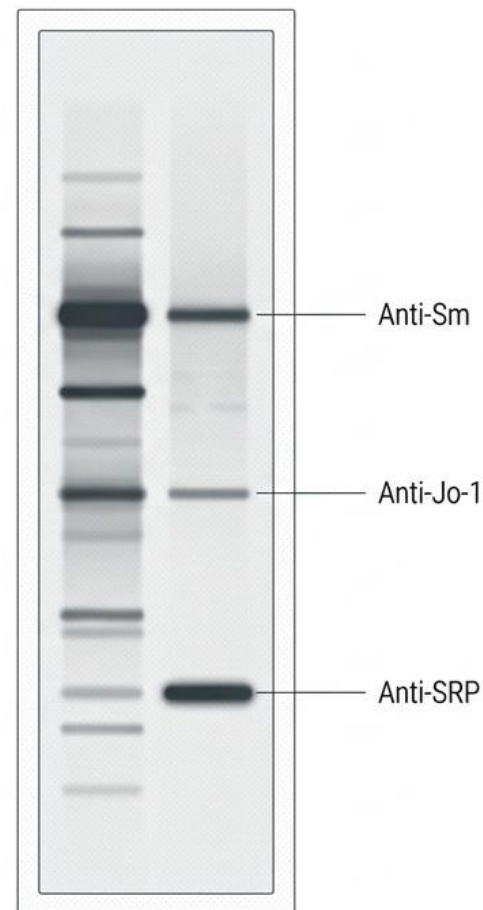
Los antígenos se recubren en membranas de fase sólida. La reacción de color (catalizada por fosfatasa alcalina) produce bandas visibles correspondientes a antígenos específicos.

El Valor Clínico

Permite la detección simultánea de múltiples autoanticuerpos en una sola muestra. Es crucial en la segunda etapa del examen para diferenciar patologías sistémicas (ej. perfiles para Miopatías Inflamatorias [Anti-SRP, Anti-JO-1, Anti-JO-1, Anti-Mi-2]).

Limitaciones

Baja sensibilidad inicial. En etapas tempranas, las concentraciones de anticuerpos pueden ser demasiado bajas para detectarse. No es una técnica cuantitativa ni de alto rendimiento.



Matriz Comparativa del Arsenal Metodológico

Técnica	Rol Principal	Sensibilidad / Especificidad	Tipo de Resultado
IFI (HEp-2)	Cribado (Gold Standard)	Muy Alta / Media-Baja	Cualitativo / Semicuantitativo (Patrones y Títulos).
ELISA	Cribado Avanzado / Confirmación	Alta / Alta	Cuantitativo (Riesgo de falsos + sin estandarización).
CLIA (Quimioluminiscencia)	Monitorización Rápida y Específica	La más alta en rutina clínica / Muy Alta	Cuantitativo numérico preciso.
Immunoblot (LIA)	Perfilado Definitivo y Mapeo	Baja en etapas iniciales / Muy Alta (Multiplex)	Cualitativo visual por bandas.

Índice de Etiologías Autoinmunes

- 1 Lupus Eritematoso Sistémico (LES)
- 2 Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC)
- 3 Esclerosis Sistémica (ES)
- 4 Miopatías Inflamatorias Idiopáticas
- 5 Artritis Reumatoide (AR)
- 6 Síndrome Antifosfolípido (SAF)

Criterios de Clasificación EULAR/ACR 2019 para LES

Criterio de Entrada Obligatorio: ANA $\geq$ 1:80 (por IFI)

Se requiere al menos un criterio clínico y $\geq$ 10 puntos totales para clasificar. Solo se contabiliza el criterio más alto por dominio.

Dominios Clínicos

Constitucional

Fiebre Inexplicada $> 38.5^{\circ}\text{C}$

2 pts

Hematológico

Leucopenia 3 pts | Trombocitopenia 4 pts | Anemia hemolítica 4 pts

4 pts

Neuropsiquiátrico

Delirium 2 pts | Psicosis 3 pts | Convulsiones 5 pts

5 pts

Mucocutáneo

Alopecia no cicatricial 2 pts | Úlceras orales 2 pts | Lupus cutáneo subagudo o discoide 4 pts | Lupus cutáneo agudo 6 pts

Seroso

Efusión pericárdica o pleural 5 pts | Pericarditis aguda 6 pts

6 pts

Musculoesquelético

Enfermedad articular

6 pts

Renal

Proteinuria $> 0.5\text{g/día}$

4 pts

| Biopsia renal clase II o V

8 pts

| Biopsia renal clase III o IV

10 pts

Dominios Inmunológicos

Anticuerpos antifosfolípidicos

Anticardiolipina o anti- β 2GP1 o anticoagulante lúpico

2 pts

Proteínas del complemento

Nivel bajo de C3 o C4 3 pts | Nivel bajo de C3 y C4 4 pts

Anticuerpos específicos de LES

Anti-dsDNA o Anti-Sm

6 pts

Panel de Control Clínico: Criterios de Entrada y Monitoreo de Riesgo Vital

1. EL DIAGNÓSTICO



La Puerta de Hierro: ANA $\geq$ 1:80 (IFI)

Criterio de entrada obligatorio. Si es negativo, el paciente NO es clasificable como LES.

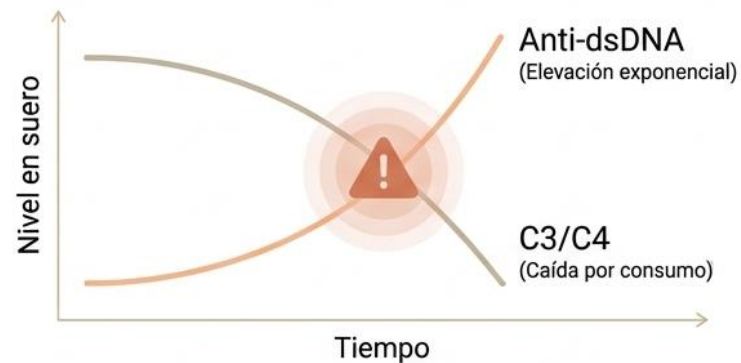
Anti-dsDNA o Anti-Sm

6 Puntos

Consumo de C3 / C4

3 a 4 Puntos

2. SEGUIMIENTO Y PREDICCIÓN

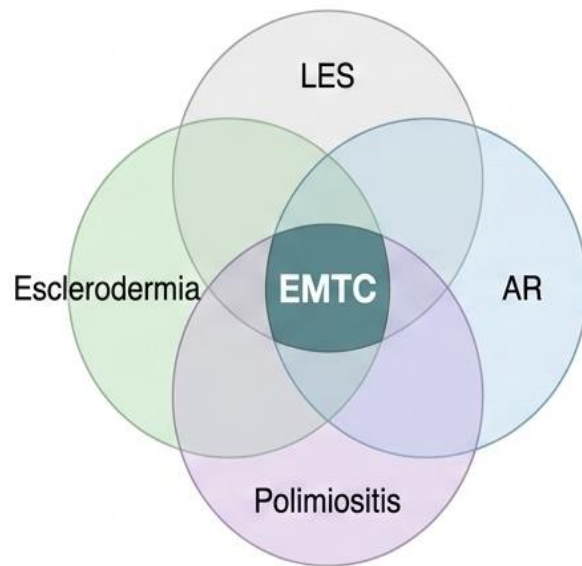


Alarma Vital: Riesgo Inminente

- Indica formación masiva de inmunocomplejos y depósito endotelial (capilaritis).
- Predice inminentemente un **brote severo**, con alto riesgo de Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) irreversible.

Justifica iniciar inmunosupresión agresiva profiláctica.

La Entidad de Solapamiento: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC)



Entidad de solapamiento clínica que combina características de estas cuatro enfermedades sistémicas



El Requisito Serológico Absoluto

Para confirmar el diagnóstico de EMTC, es imprescindible la presencia de anticuerpos anti-U1-RNP a títulos extremadamente altos ($\geq 1:1600$).

Nota Clínica: La presencia aislada de este anticuerpo a títulos masivos es la firma definitoria y exclusiva de la EMTC.



La Entidad de Solapamiento: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC)

Comparativa de Criterios Clínicos

Parámetro	Alarcón-Segovia	Kahn
Criterio Serológico	Anti-RNP positivo a títulos altos ($\geq 1:1600$).	Anti-RNP positivo a títulos altos + ANA positivos con patrón moteado ($\geq 1:1200$).
Fenómeno de Raynaud	✓	✓ (Requisito ancla)
Sinovitis	✓	✓
Miositis	✓	✓
Edema	De manos	De dedos
Acrosclerosis	✓	✗
Regla de Diagnóstico Final	Criterio serológico + Al menos 3 criterios clínicos (uno debe ser obligatoriamente sinovitis o miositis).	Criterio serológico + Fenómeno de Raynaud + Al menos 2 de los restantes criterios clínicos.

Rendimiento Diagnóstico Combinado: Sensibilidad **60%** | Especificidad **85%**

Esclerosis Sistémica (SSc): Criterios de Clasificación ACR-EULAR 2013

Esclerosis cutánea proximal a las articulaciones MCF
(Criterio suficiente: Clasifica automáticamente como SSc)

9 pts

Criterios Adicionales (Puntuación máxima por categoría)

Afectación Cutánea y Dedos

Dedos en salchicha (Puffy fingers)

2 pts

Esclerodactilia (distal a MCF)

4 pts

Úlceras digitales (puntas)

2 pts

Cicatrices en mordedura de rata (pitting)

3 pts

Afectación Vascular

Telangiectasias

2 pts

Alteraciones capilaroscópicas

2 pts

Fenómeno de Raynaud

3 pts

Afectación Pulmonar (Máx. 2 pts)

Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

2 pts

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

2 pts

Autoanticuerpos específicos (Máx. 3 pts)

Anticentrómero / Anti-Scl-70 / Anti-RNA polimerasa III

3 pts

≥ 9 Paciente con puntuación total ≥ 9 = **SSc Definitiva**

Esclerosis Sistémica: El Laboratorio como predictor Fenotípico

Criterios ACR/EULAR 2013 exigen ≥ 9 Puntos. (Engrosamiento cutáneo proximal otorga directamente 9 pts).



El Pilar Diagnóstico: ANA positivos en $>90\%$ de los casos. Los anticuerpos específicos son mutuamente excluyentes y definen la trayectoria vital del paciente.

Anti-Centrómero



Fenotipo: Esclerosis Sistémica Cutánea Limitada.

Riesgo Pulmonar Clave: Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP). Menor probabilidad de daño alveolar directo. Mejor supervivencia global.

Anti-Topoisomerasa I / Anti-Scl-70



Fenotipo: Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa.

Riesgo Pulmonar Clave: Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) y crisis renal microvascular.



Alarma: Asociado a un daño alveolar progresivo que puede precipitar HAD. Requiere vigilancia estricta.

Síntesis: Los autoanticuerpos en ES son mutuamente excluyentes; el laboratorio define la trayectoria de la enfermedad años antes del inicio clínico.

Criterios EULAR/ACR 2017: Miopatías Inflamatorias Idiopáticas

Puntuaciones de clasificación (excluyendo otras causas que expliquen la sintomatología)



CLÍNICA

Con
Biopsia Sin
Biopsia

Edad de inicio

≥18 y <40 años
≥40 años

1,5 1,3
2,2 2,1

Debilidad muscular

Proximal MS (simétrica, progresiva)
Proximal MI (simétrica, progresiva)
Flexores del cuello más débiles que extensores
Proximal MI más débil que distal

0,7 0,7
0,5 0,8
1,6 1,9
1,2 1,9

Signos cutáneos

Eritema en heliotropo
Pápulas de Gottron
Signo de Gottron

3,2 3,1
2,7 2,1
3,7 3,3

Otros síntomas

Disfagia / Alt. motilidad esofágica

0,6 0,7



LABORATORIO

Con
Biopsia Sin
Biopsia

Autoanticuerpos

Anti-Jo-1 positivo

3,8 3,9

Enzimas musculares

Aumento de CK, AST, ALT, o LDH

1,4 1,3



BIOPSIA MUSCULAR

Infiltrados mononucleares en endomisio (sin penetrar)

1,7 —

Infiltrados mononucleares en perimisio / perivascular

1,2 —

Atrofia perifascicular

1,2 —

Vacuolas ribeteadas

3,1 —

INTERPRETACIÓN DIAGNÓSTICA

SEGURO (Probabilidad ≥ 90%)

≥ 8,7 (Con biopsia) | ≥ 7,5 (Sin biopsia)

PROBABLE (Probabilidad ≥ 55%)

≥ 6,7 (Con biopsia) | ≥ 5,5 (Sin biopsia)

Miopatías Inflamatorias (MII): El Cambio Hacia el Fenotipo Pulmonar

Evolución de Criterios

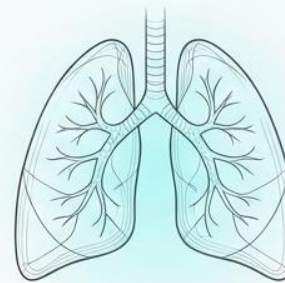


De Bohan/Peter (1975)
(Empíricos, clínico-patológicos)



a EULAR/ACR 2017
(Sistema ponderado que incorpora anticuerpos específicos).

Marcadores Serológicos y Amenaza Pulmonar



Anti-Mi-2: Buen pronóstico, DM clásica.



Anti-SRP: Miopatía necrotizante refractaria.



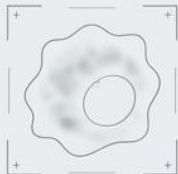
Anti-Jo-1: Principal marcador del Síndrome Antisintetasa (ASS). **Alerta roja clínica para Afectación Pulmonar Intersticial de progresión rápida.**

La Amenaza Oculta: El Falso Negativo del Anti-MDA5

El Espejismo del Laboratorio

IFI Negativa (o tenue AC-0): El anticuerpo anti-MDA5 (asociado a dermatomiositis amiofática) frecuentemente presenta un patrón citoplasmático casi invisible en células HEp-2 estándar.

Efecto: Crea una falsa y peligrosa sensación de seguridad en el cribado inicial.



La Realidad Clínica

HAD Fulminante: Es el predictor más agresivo de Enfermedad Pulmonar Intersticial de Progresión Rápida (EPID-RP).

Consecuencia: Evoluciona en días hacia insuficiencia respiratoria y Hemorragia Alveolar letal.



Regla Clínica: Ante cualquier sospecha clínica de miositis con afectación pulmonar, es obligatorio escalar al Immunoblot, sin importar si la IFI es negativa.

Perfil Clínico y Pronóstico de Autoanticuerpos (Tabla 4)



= Riesgo EIP



= Riesgo Cáncer

Dermatomiositis (DM) Frecuencia

Mi2

(10% DM)

Fenotipo

DM Clásica

MDA5

(20-30% DM asiáticos)

DM amiopática, ulceración cutánea, paniculitis

TIF 1-gamma

(20-30% DM)

DM clásica, lipoatrofia y ulceración juvenil

Pronóstico

Buen pronóstico, buena respuesta a corticoides.



Alta incidencia EIP agresiva. Mal pronóstico.



Alta asociación a cáncer. Mal pronóstico.

DM y Polimiositis (PM)

NXP-2

(25% DM juveniles)

Predominantemente en DM. Calcinosis cutánea en jóvenes. Buena respuesta

JO1

(20% MII, mayor en DM)

Síndrome antisintetasa



Mayor riesgo de cáncer en adultos (>50% casos)



Alta EIP. (Sin asociación a cáncer).
Peor pronóstico, mayor severidad

Miopatía Necrotizante Inmunomediada (MNIM)

SRP

(4-6% MII)

Enfermedad severa, resistente al tratamiento. Alta incidencia de carditis

HMGCR

(6% MII)

CK muy elevada con resistencia al tratamiento (66% por exposición previa a estatinas)

Mal pronóstico. (Sin neoplasias).
(Sin neoplasias)

Mal pronóstico. (Sin neoplasias)

Miositis por Cuerpos de Inclusión (MCI)

cN1A

(34% MCI)

MCI clásica (70% sensibilidad)

Sin asociación a neoplasias.

Artritis Reumatoide (AR)

Criterios Diagnósticos ACR/EULAR 2010

Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.



Criterios ACR/EULAR 2010

Requiere puntuación ≥ 6 . Se enfoca en la identificación precoz basada en el conteo articular y la serología (omitiendo nódulos tardíos).



Serología Específica

Factor Reumatoide (FR) y especialmente Anti-CCP (ACPA) (especificidad >95%). Detectables años antes de la sinovitis clínica.



Relación con la HAD (Hemorragia Alveolar Difusa)

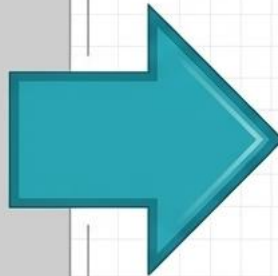
Rara. Generalmente se asocia a capilaritis necrótica secundaria en pacientes con enfermedad de larga evolución, títulos altísimos de serología y EPID subyacente.

Síndrome Antifosfolípido (SAF): La Revolución del Dominio Microvascular

El Vacío Histórico (Sapporo 2006)

Se centraban casi exclusivamente en macrotrombosis (venosa/arterial) y morbilidad obstétrica.

Ignoraban la microangiopatía aislada, dejando casos serios de HAD sin clasificar formalmente.



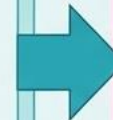
La Integración (ACR/EULAR 2023)

Se introduce el Dominio Microvascular, exigiendo evidencia objetiva para alcanzar el 99% de especificidad global.

Puntuación del Dominio (La Vía HAD)

HAD Sospechada

Sospecha: Clínica o radiología basal otorga **2 puntos**.



HAD Confirmada

Confirmación: Si se demuestra capilaritis pulmonar o microangiopatía trombótica mediante Lavado Broncoalveolar (BAL) o Biopsia, otorga la puntuación máxima del dominio (**5 puntos**).

Tabla 2

CRITERIOS CLASIFICATORIOS SAF ACR/EULAR 2023

DOMINIO CLÍNICO	PESO
 1. Macrovascular VENOSO Trombosis venosa con perfil de alto riesgo trombótico Trombosis venosa sin perfil de alto riesgo trombótico	1 3
 2. Macrovascular ARTERIAL Trombosis arterial con perfil CV de alto riesgo Trombosis arterial sin perfil CV de alto riesgo	2 4
 3. Microvascular Sospecha - Livedo racemosa - Vasculopatía livedoide - Nefropatía por AAF - Hemorragia pulmonar (imagen) Establecida (con confirmación histológica o imagen) - Vasculopatía livedoide - Nefropatía por AAF - Hemorragia pulmonar (BAL o histología) - Enfermedad miocárdica - Hemorragia suprarrenal	2 5
 4. Obstétrico > 3 Muertes prefetal (< 10 semanas) y/o fetal precoz (≥ 10 y < 16 semanas) Muerte fetal (≥ 16 y < 34 semanas) PE o IP grave (< 34 semanas) PE e IP graves (< 34 semanas)	1 1 3 4
 5. Afectación Valvular cardíaca Engrosamiento Vegetación	2 4
 6. Hematológico Trombopenia < 130 x 10 ⁹ /l	2

DOMINIO ANALÍTICO	PESO
 7. Anticoagulante lúpico (AL) Positivo aislado Positivo persistente	1 5
 8. Anticuerpos anticardiolipina y antibeta2- glicoproteína 1 (ELISA) ACA y/o aB2GPI IgM a título moderado o alto (40-79 o > 80MPL) ACA y/o aB2GPI IgG a título moderado (40-79 GPL) ACA o aB2GPI IgG a título alto (> 80 GPL) ACA y aB2GPI IgG a título alto (> 80 GPL)	1 4 5 7
CRITERIO DE ENTRADA: 1 criterio clínico + 1 criterio analítico en los 3 años anteriores o posteriores al evento clínico. CLASIFICA COMO SAF: tener 3 puntos clínicos + 3 puntos de laboratorio.	
NOTA: Los criterios clasificatorios pueden ser de ayuda pero el diagnóstico de SAF se basa en la clínica y exploraciones complementarias y el no cumplir los criterios (sensibilidad del 83%) no debe demorar el inicio de medidas terapéuticas, especialmente en el SAF obstétrico.	
→ Perfil de alto riesgo trombótico: ≥ 1 criterio mayor o ≥ 2 menores. Ver tabla 5.	
→ Perfil de alto riesgo vascular: ≥ 1 criterio alto riesgo o ≥ 3 criterios de moderado riesgo CV. • Alto: HTA ≥ 180/110 mmHg, ERC, DM con LOD, DL grave (CT ≥ 310, LDL ≥ 190mg/dl). • Moderado: HTA tratada > 140/90, tabaco, DM sin LOD, DL tratada con CT < 310, LDL < 190 mg/dl, obesidad (IMC > 30 kg/m ²).	

aB2GPI: anticuerpo antibeta2-glicoproteína 1; **ACA:** anticuerpo anticardiolipina; **AL:** anticoagulante lúpico; **BAL:** lavado broncoalveolar; **CT:** colesterol total; **CV:** cardiovascular; **DL:** dislipemia; **DM:** diabetes mellitus; **ERC:** enfermedad renal crónica; **HTA:** hipertensión arterial; **IMC:** índice de masa corporal; **LDL:** low density lipoprotein; **LOD:** lesión de órgano diana.

SAF: La Regla de Oro del Laboratorio y el Ensayo Funcional

El Escudo Contra Falsos Positivos (Persistencia)



Regla ≥ 12 Semanas: Los anticuerpos aPL deben confirmarse positivos con una **separación temporal estricta** de al menos **12 semanas** para descartar elevaciones transitorias por infecciones.

Nota: Se penaliza fuertemente el isotipo IgM aislado.

Anticoagulante Lúpico (AL) - Ensayo Funcional ISTH

Contexto: El AL no se mide por CLIA, sino por interferencia funcional en fase fluida.



SAF: Estratificación de Riesgo y la Triple Positividad



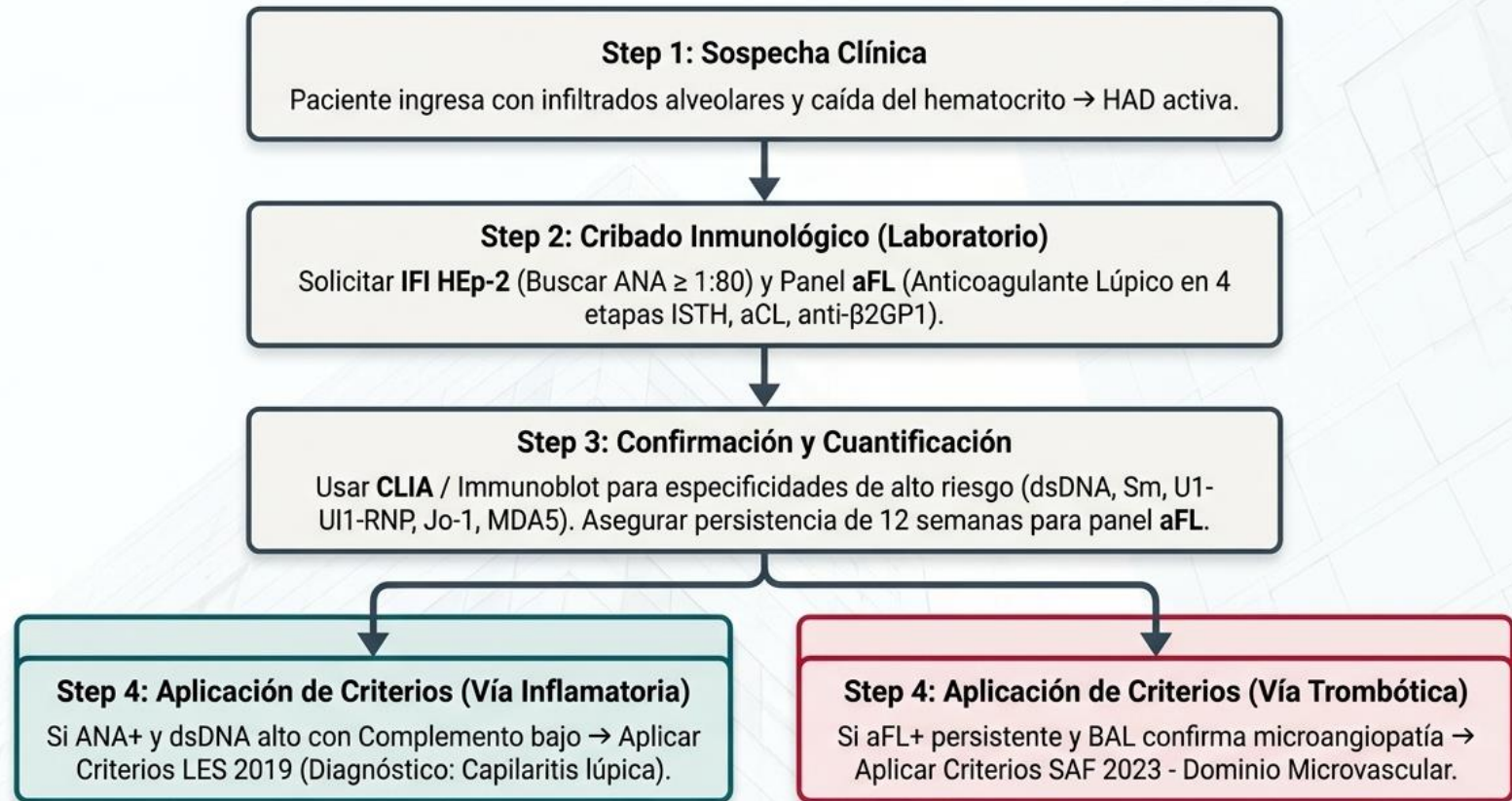
Perfil: Triple Positividad (Anticoagulante Lúpico [+] + aCL IgG [+] + anti-b2GPI IgG [+]).

Impacto Clínico: Fenotipo de mayor riesgo vital. Dispara el riesgo de eventos trombóticos recurrentes, morbilidad obstétrica y SAF Catastrófico (**CAPS**), donde la HAD es una complicación microvascular directa. Otorga hasta 7 puntos de laboratorio.

Perfil: IgG aislada a títulos altos o Anticoagulante Lúpico persistente. (Otorga 5 puntos).

Perfil: IgM aislada a títulos moderados. (Otorga solo 1 punto).

Algoritmo Integrado: De la Sospecha Clínica al Diagnóstico Específico



Perfilado y Severidad de Biomarcadores Autoinmunes

Matriz de integración clínica: Desde el cribado inicial hasta la alerta de complicaciones microvasculares.

Autoanticuerpo	Rendimiento Analítico	Utilidad Diagnóstica	Alerta de Severidad / Microvascular
ANA	Sens: 95-98% Esp: 40%	Prueba de screening obligatoria inicial debido a su alta sensibilidad.	Punto de entrada general. N/A.
Anti-dsDNA	Sens: 60-70% Esp: 95-98%	Muy específico para LES. Marca la actividad de la enfermedad y el riesgo de nefritis lúpica.	Predictor de Brotes: Cuantificado por CLIA, predice la inminencia de brotes severos de capilaritis en LES al cruzar su curva de ascenso con el consumo de Complemento.
Anti-Sm	Sens: 25-30% Esp: >99%	Altamente específico y exclusivo para la confirmación de LES. No marca actividad.	N/A.
Anti-U1-RNP	Sens: 40-60% Esp: 60-80%	Títulos muy altos definen la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC).	Requisito Serológico de Oro: Títulos extremos ($\geq 1:1600$) alertan de crisis sistémicas y complicaciones pulmonares letales en EMTC.
aFL (AL, aCL, anti- β 2GP1)	Sens: 30-40% Esp: 80-90%	Marcadores de disfunción endotelial.	Riesgo Vascular: Indican alto riesgo protrombótico y microvascular.
Anti-Scl-70 (Topoisomerasa I)	Específico para Esclerosis Sistémica	Marcador fenotípico.	Riesgo Intersticial: Marca fenotípicamente la progresión acelerada hacia fibrosis profunda y riesgo intersticial grave en Esclerosis Sistémica.
Anti-MDA5	Detección por LIA	Requiere mapeo por Immunoblot sin importar si el screening por IFI resulta negativo.	Alarma Máxima: Predictor fulminante de Enfermedad Pulmonar Intersticial Rápida y Progresiva (EPID-RP) y Hemorragia Alveolar Difusa (HAD).

Alertas Clínicas Clave: Desviación del Pronóstico Estándar



Alerta de Malignidad (Screening Oncológico)

La positividad en pacientes adultos para **TIF 1-gamma** o **NXP-2** requiere un screening oncológico exhaustivo.

Especial atención al anticuerpo NXP-2 en adultos, donde el riesgo de cáncer supera el **50% de los casos**.



Alerta Pulmonar (Monitorización Respiratoria)

La detección de **MDA5** o **JO1** exige monitorización respiratoria estricta debido a la alta incidencia de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EIP).

El anticuerpo MDA5 (especialmente prevalente en poblaciones asiáticas) presenta un curso clínico particularmente **agresivo** asociado a EIP.

Referencias Bibliográficas

1. Kadziela M, Fijalkowska A, Kraska-Gacka M, Wozniacka A. The art of interpreting antinuclear antibodies (ANAs) in everyday practice. *J Clin Med*. 2025;14:5322.
2. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879-89.
3. Salah QM, Albatak M, Ayyad M, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in an undiagnosed systemic lupus erythematosus patient. *Cureus*. 2023;15(5):e38421.
4. Jater S, Abdelbagi M, Zaaroura A, Sherif RM, Aldebese KMYA, Eisa MM, et al. Diffuse alveolar hemorrhage as the first presentation of systemic lupus erythematosus: a case report. *Am J Case Rep*. 2025;26:e947096.
5. Shin JI, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, et al. Systemic lupus erythematosus and lung involvement: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2022;11(22):6714.
6. Barbhaiya M, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:1258-70.
7. Jacobs JW, Wauters N, Lablad Y, Morene J, Taghavi M. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome and the potential impact of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Antibodies*. 2024;13:21.
8. Patriarcheas V, Tsamos G, Vasdeki D, Kotteas E, Kollias A. Antiphospholipid syndrome: a comprehensive clinical review. *J Clin Med*. 2025;14:733.

9. Alves MR, Isenberg DA. 'Mixed connective tissue disease': a condition in search of an identity. Clin Exp Med. 2020;20(2):159-66.
10. Ferrara CA, La Rocca G, Ielo G, Libra A, Sambataro G. Towards early diagnosis of mixed connective tissue disease: updated perspectives. Immunotargets Ther. 2023;12:79-89.
11. Oldroyd A, Chinoy H. Recent developments in classification criteria and diagnosis guidelines for idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(6):606-13.
12. Saygin D, Glaubitz S, Zeng R, Bottai M, de Visser M, Dimachkie MM, et al. Performance of the 2017 EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a scoping review. Clin Exp Rheumatol. 2024;42:403-12.
13. Selva O'Callaghan A, Trallero Araguás E. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. Reumatol Clin. 2008;4(5):197-206.
14. Hallowell RW, Danoff SK. Diagnosis and management of myositis-associated lung disease. Chest. 2023;163(6):1476-91.
15. Ivorra Cortés J, Quecedo E, Chalmeta Verdejo I, Fernández Llanio N, Beltrán Catalán E, Alegre Sancho JJ, et al. Miopatías inflamatorias idiopáticas. Valencia: Hospital Universitario Dr. Peset y Hospital Arnau de Vilanova; 2008.

16. Pérez Martín Á, de la Rosa Ruiz D. Artritis reumatoide. *Med Fam Comunitaria*. 2026;33(2):107-12.
17. Narváez J, Aburto M, Seoane-Mato D, Bonilla G, Acosta O, Candelas G, et al. Screening criteria for interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: expert proposal based on Delphi methodology. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2023;19(2):74-81.
18. Guo L, Wang J, Li J, Yao J, Zhao H. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1455346.
19. Shah Gupta R, Koteci A, Morgan A, George PM, Quint JK. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001291.
20. Adigun R, Goyal A, Hariz A. Systemic sclerosis (scleroderma). In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
21. Valls Pascual E, Alegre Sancho JJ, Ybáñez García A, Robustillo Villarino M, Martínez Ferrer A, De la Morena Barrio I, et al. Enfermedad mixta del tejido conectivo. Esclerosis sistémica. Valencia: Hospital Universitario Dr. Peset; 2008.
22. Alegre Sancho JJ, Beltrán Catalán E, Chalmeta Verdejo I, Fernández Llanio N, Ivorra Cortés J, Román Ivorra JA. Esclerosis sistémica. Valencia: Sección Reumatología, Hospital Universitario Dr. Peset; 2008.

