



### Introducción

El fenómeno de los **reactantes de fase aguda** (RFA), a pesar de su nombre, se da tanto en procesos inflamatorios agudos como crónicos. Se llama así a un grupo heterogéneo de proteínas que acompañan a los estados inflamatorios agudos y crónicos y cuya concentración plasmática se modifica en respuesta a estos estados.

El hígado es uno de los principales blancos de la acción de los agentes liberados desde un foco inflamatorio (principalmente citoquinas), con efecto directo sobre los receptores del hepatocito. La respuesta hepática se caracteriza por alteración radical en el patrón biosintético de los hepatocitos, con gran incremento de la síntesis de una serie de proteínas cuya concentración plasmática se eleva (RFA positivos) y disminución de la síntesis de otras proteínas cuya concentración plasmática se reduce (RFA negativos). No solo el hígado sintetiza RFA, pero la síntesis extrahepática (monocitos, fibroblastos, adipocitos, células endoteliales) es cuantitativamente poco importante.

Probablemente, los patrones de producción de citoquinas difieren en diversas condiciones inflamatorias, y la combinación de citoquinas puede tener efecto aditivo, inhibitorio o sinérgico. La respuesta de fase aguda no es uniformemente beneficiosa ya que, además de la producción de anemia, caquexia, trastornos del crecimiento y amiloidosis, secundaria, su sobreproducción puede ser mortal como en el *shock* séptico.

| Citoquinas liberadas desde un foco inflamatorio |   |
|---|---|
| <i>Grupo de la interleuquina (IL) 1</i>         | <i>Grupo de la IL-6</i>                 |
| IL-1 alfa                                       | IL-6                                    |
| IL-1 beta                                       | Factor inhibitorio de la leucemia (LIF) |
| Receptor IL-1 alfa (IL-1RA)                     | IL-11                                   |
| Factor de necrosis tumoral (TNF) alfa           | Factor neurotrófico ciliar (CNTF)       |
| Factor de necrosis tumoral (TNF) beta           | Oncostatina (M-OSM)                     |

### Interleuquina (IL) 1

Es liberada por ciertas células en respuesta al TNF alfa, producida principalmente por los macrófagos activados. Tiene acciones estimulantes (así como inhibitorias) sobre ciertas células y promueve la apoptosis de otras. Se asocia con efectos proinflamatorios y acción quimiotáctica sobre los granulocitos. Con la IL-6 causa elevación de las proteínas hepáticas de fase aguda, en especial fibrinógeno y proteína C-reactiva (PCR). Estimula además la liberación de hormonas de la hipófisis e incrementa el número de células precursoras de la médula ósea. Asimismo, produce sueño, letargo y anorexia durante los procesos infecciosos, induce la producción de IL-6 y es un pirógeno endógeno.

|               |                                |                  |
|---------------|--------------------------------|------------------|
| Copia N°:     | Representante de la Dirección: | Fecha:           |
|               | <i>Revisó</i>                  | <i>Aprobó</i>    |
| <i>Nombre</i> | Dr. Leonardo Gilardi           | Dra. Inés Morend |
| <i>Firma</i>  |                                |                  |
| <i>Fecha</i>  | 10/04                          | 25/04            |

## **IL-6**

Es una glicoproteína cuya síntesis esta inducida por la IL-1 y se incrementa por el TNF. Producida por macrófagos, células endoteliales, linfocitos T y adipocitos, se considera un pirógeno endógeno que estimula la producción de ACTH. Interviene en la producción de inmunoglobulinas y células plasmáticas, la diferenciación de linfocitos B, la activación de los linfocitos T citotóxicos, la modulación de la hematopoyesis, la supresión de la síntesis de albúmina por el hígado y la elevación de las proteínas hepáticas de fase aguda.

| <b>RFA positivos (aumentan al menos un 25%)</b> |                           |
|---|---------------------------|
| PCR   | Ferritina                 |
| Proteína A sérica del amiloide                  | Haptoglobina              |
| Fibrinógeno                                     | Factores del complemento  |
| Ceruloplasmina                                  | Glicoproteína ácida 1     |
| Alfa 1 antitripsina                             | Alfa 1 antiquimiotripsina |
| Eritrosedimentación (VSG)                       |                           |

| <b>RFA negativos (disminuyen al menos un 25%)</b> |                             |
|---|-----------------------------|
| Albumina  | Prealbumina                 |
| Transferrina                                      | Apolipoproteína A1 (Apo-A1) |
| Fibronectina                                      | Transtiretina               |

### **Tres Grandes Grupos de Proteínas de RFA Positivos**

Proteínas que aumentan su nivel basal de 100 a 1000 veces, llamadas de cinética de evolución rápida. Se elevan a las 2 a 6 h de la agresión tisular, su vida media biológica es breve (8 a 12 h); en ausencia de complicaciones, retornan a su valor basal en 3 a 4 días.

- PCR
- Proteína A sérica del amiloide.

Proteínas cuyo nivel basal aumenta de 2 a 4 veces.

- De cinética media: se elevan a las 6 a 10 h de la agresión, con vida media de 1 a 3 días y retorno a los valores basales en 6 a 8 días:
  - Alfa 1 antitripsina
  - Alfa 1 antiquimiotripsina
- De cinética de evolución lenta: alcanzan su máximo a los 3 a 4 días, con una vida media biológica de 3 a 6 días y retorno a los niveles basales en 10 a 15 días:
  - Glicoproteína ácida alfa 1.
  - Fibrinógeno.
  - Haptoglobina.



Proteínas que aumentan 50% por encima del nivel basal o de cinética de evolución lenta:

- Ceruloplasmina.
- Fracción C3 del complemento

### **Utilidad de la Medición de los RFA**

1. Detectar la presencia de daño y la respuesta inflamatoria.
2. Evaluar la magnitud de la respuesta inflamatoria.
3. Monitorizar el tratamiento.

### **Características del RFA ideal**

- Dependencia exclusiva de la reacción inflamatoria.
- Debe ser independiente de la etiología clínica.
- Debe tener cinética rápida.
- Ha de aumentar significativamente en el curso de una reacción inflamatoria moderada.
- Debe poder dosificarse por un procedimiento rápido, barato y preciso.

### **Funciones De Los RFA**

1. Se unen con la cromatina liberada desde el tejido necrótico durante la inflamación, promoviendo su depuración, quizá para prevenir reacciones autoinmunes contra antígenos nucleares.
2. Actúan como opsoninas para bacterias, parásitos y complejos inmunes.
3. Se unen a C1q y activan la vía clásica del complemento.
4. Potencian la actividad de las células *natural killer* (NK).
5. Son capaces de modular la actividad plaquetaria.
6. En la artritis de reciente comienzo (ARC) se incrementan los complejos formados por la PCR y componentes del complemento, lo que sugiere un posible papel de la PCR en la patogénesis de esta enfermedad.

**LOS INDICADORES DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA MAS UTILIZADOS EN LA CLINICA SON LA PCR Y LA VSG.**



### PCR

Es una beta-globulina que debe su nombre a su capacidad de interactuar con el polisacárido C de la cápsula del neumococo, descubierta por Tillet y Francis en 1930. Permanece estable en suero por más de 20 años a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Cuando se produce algún daño tisular, aumenta a las 2 a 6 h, alcanzando el pico máximo a las 48 h y comienza el descenso a partir de esas 48 h, manteniéndose elevada si no se resuelve la agresión. Se encuentra normalmente a concentraciones menores a  $1\ \mu\text{g/ml}$ , valor que aumenta hasta mil veces durante la respuesta de fase aguda, pudiendo incrementarse hasta 50 mil veces su nivel basal.

Es de alta especificidad para detectar enfermedad, ya que, en general, no se modifica demasiado por factores no patológicos o por enfermedades no inflamatorias. Se mide en suero o plasma heparinizado. Los valores normales (varían de un laboratorio a otro) están habitualmente por debajo de 1 a 3 mg/litro, pudiendo ser no detectable. Niveles debajo de 10 mg/litro pueden encontrarse en procesos triviales (gingivitis), por lo que estos valores deben ser considerados como clínicamente insignificantes. Valores ligeramente elevados parecen predecir eventos coronarios en sujetos con angina de pecho sin otro proceso inflamatorio. Un estudio sobre 21 mil personas mostró que los niveles de PCR variaban con la edad, el sexo y la raza. Para la mayoría de los propósitos clínicos, los valores de PCR menores de 0.3 mg/dl pueden ser considerados como normales, niveles por encima de 1 mg/dl suelen indicar inflamación clínicamente significativa y valores entre 0.3 y 1 mg/dl pueden reflejar inflamación menor, pero también son indicadores de obesidad, tabaquismo, diabetes, uremia, hipertensión, niveles bajos de actividad física, anticoncepción oral, alteraciones del sueño, fatiga crónica, consumo de alcohol, depresión, envejecimiento y enfermedad periodontal.

### Eritrosedimentación (VSG)

#### Bien Usada, Está Lejos de Ser Obsoleta

Mide la distancia que descienden o **sedimentan** los **eritrocitos** en una hora, cuando los hematíes, provenientes de una muestra de 0.5 a 1 ml de sangre citratada son colocados en una pipeta (tubo de Westergreen) de 200 a 300 mm de largo (diámetro de 2.5 mm) a  $90^{\circ}$  de la mesa donde se apoya el soporte (método de Westergren adoptado por la *International Committee for Standardization in Hematology* [ISCH]). La medida se efectúa en mm/h.

Fue concebida en 1897 por el médico polaco Edmun Biernacki, por lo que se conoce en algunos lugares del mundo como reacción de Biernacki, Ya desde ese momento, se relacionó al fibrinógeno con el aumento de la VSG y su relación con la anemia. En 1918



Robin Fahraeus se apasionó con el tema y en 1921, trabajando en el instituto Karolinska de Estocolmo, publicó su tesis doctoral de 228 páginas sobre la VSG. En 1926, Alf Westergreen, trabajando en el hospital Seraphim de Estocolmo, refinó la técnica, la cual se mantuvo hasta la actualidad, con recomendación de su vigencia en 2000, en la cuarta revisión realizada por la *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. Su realización implica un riesgo profesional por los accidentes relacionados con la manipulación de las pipetas de vidrio.

Es un RFA cuyo valor depende del resto de los reactantes y de las inmunoglobulinas, ya que mide en forma indirecta la concentración de las proteínas plasmáticas. Junto con el hemograma, es una de las pruebas más solicitadas en el laboratorio clínico.

#### **La sedimentación se realiza en 3 etapas:**

1. **Hemaglutinación:** es la tendencia de los hematíes a formar agregados, uniéndose cara a cara (pilas de monedas, rulos o *rouleaux*), los cuales van a determinar la velocidad de todo el proceso.
2. **Sedimentación:** desplazamiento de los hematíes hacia el fondo de la pipeta a velocidad inicialmente lenta, luego rápida y nuevamente lenta.
3. **Acúmulo** o depósito en el fondo.

El principio físico de esta prueba se basa en la ley de Stokes, considerando a los hematíes como esferas suspendidas en un medio infinito. Está gobernada por factores que favorecen o bien resisten la sedimentación:

- Resisten la sedimentación las cargas negativas de la superficie del eritrocito (potencial zeta), en función de los grupos de ácido siálico en la membrana de los hematíes, el pH del plasma y las fuerzas iónicas el efecto dieléctrico de las proteínas del medio.
- Todas las proteínas y macromoléculas tienen efecto prosedimentación, ya que disminuyen el potencial zeta, pero el mayor efecto lo ejercen las moléculas asimétricas como el fibrinógeno y las inmunoglobulinas. Normalmente los *rouleaux* no se forman dado que la carga negativa de los eritrocitos determina una repulsión entre sí, la que no ocurre cuando algún proceso quita dicha carga negativa.

#### **Factores que Influyen en el Valor de la VSG**

##### Situaciones Fisiológicas

- Aumenta con la menstruación y el embarazo.
- Edad: es mayor con el aumento de la edad.
- Raza: mayor en la raza negra (2 a 13 mm.)
- Sexo: mayores niveles en la mujer.
- Obesidad: los adipocitos segregan IL-6.
- Uso de distintos fármacos.



### Número, Tamaño, Forma de los Hematíes

- La agregación es directamente proporcional a la masa o agregado del eritrocito, e inversamente proporcional al área de superficie relativa. Así, la VSG es mayor cuanto menor el número de hematíes, es mayor cuanto mayor es el volumen corpuscular medio y menor cuando toma distintas formas. Los macrocitos tienen menor superficie con respecto a su masa y, por lo tanto, menor carga negativa relativa.

### Proteínas

- A mayor **fibrinógeno**, mayor VSG.
- A mayor cantidad de **inmunoglobulinas** (mayor asimetría de las moléculas, carga positiva y peso molecular), mayor es la VSG.
- La VSG aumenta cuando disminuye la **albúmina**.
- Los RFA aumentan la VSG.

### Situaciones Técnicas

La VSG es menor ante ángulos menores de 90°. Otros factores son la presencia de hemólisis, la temperatura (si está congelada, se incrementa la VSG), tiempo de almacenamiento de la sangre (no debe ser mayor a 24 h a 4°C) y la vibración durante la prueba.

### Fármacos

#### Aumentan la VSG

- Ácido retinoico.
- Metildopa.
- Anticonceptivos orales
- Teofilina.
- Procainamida.
- Penicilamina.
- Heparina.

#### Disminuyen la VSG

- Altas dosis de aspirina.
- Quinina.
- Corticoides.

### Valores normales y Anormales de VSG

#### Referencia

- Hombres: hasta 15 mm/h.
- Mujeres: hasta 20 mm/h.
- Embarazadas y hasta cuarta semana del puerperio: hasta 40 a 45 mm/h.
- Recién nacidos: 0 a 2 mm/h.
- Niños: hasta 10 mm/h.

Se ha popularizado una fórmula para los mayores de 50 años: el valor normal en el hombre es la edad dividida por dos; el valor normal en la mujer es la edad dividida por dos, más 5. Miller y colaboradores, en función de 27 912 mediciones de la VSG en adultos, propusieron esta fórmula que cubre el 98% de las personas sanas.

#### La VSG Aumentada Sugiere

1. *Organicidad.*
2. *Actividad.*
3. *Generalización.*
4. *Intensidad de la respuesta inflamatoria.*

#### Utilidad

1. Ayuda al diagnóstico.
2. Ayuda al control evolutivo.
3. Puede dar un valor pronóstico.
4. Es factible en el laboratorio, rápida y económica.

#### Características

1. Inespecífica: es una prueba de alta inespecificidad, ya que aumenta en un sinnúmero de enfermedades. La especificidad es muy alta cuando su valor esta arriba de 100 mm/h (como diagnóstico de enfermedad en general y no como etiológico).
2. Baja sensibilidad: salvo en muy pocas patologías, su sensibilidad es baja o alta de acuerdo con la enfermedad.
3. Lentos ascensos y descensos.
4. Se modifica por factores no patológicos o por enfermedades no inflamatorias.



### Valores Elevados

Se incrementa en todo proceso que indique una agresión al organismo, aguda o crónica. Cuando el valor es hasta 50 mm/h y se han descartado las causas no patológicas, se debe investigar si hay un contexto clínico que lo justifique; de lo contrario, se debe esperar uno o dos meses y repetir la prueba, la cual habitualmente se ha normalizado.

Cuando esta por encima de 100 mm/h, llamada elevación extrema, adquiere gran especificidad como índice de enfermedad. Fincher y Page encontraron una especificidad del 99%, con un valor predictivo positivo del 90%.

### Valores Disminuidos

- Policitemias.
- Microcitos.
- Alteraciones de la forma del eritrocito (anemia falciforme, esferocitosis hereditaria, acantocitosis, anisocitosis).
- Anemia por deficiencia de piruvato quinasa.
- Hipofibrinogenemia (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada).
- Dislipidemia grave.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Leucocitosis extrema.

### La VSG como Screening

Junto con el hemograma, es una de las pruebas más solicitadas en el laboratorio clínico. Prácticamente todas las guías y protocolos desaconsejan su uso como prueba de rutina, pese a lo cual la VSG prácticamente va unida al hemograma. El texto de hematología de Wintrobe, en el capítulo *Examination of the blood and bone marrow*, no incluye a la VSG como parte integral del examen rutinario y se limita a un pequeño comentario al final del capítulo. En el texto de Williams, en el capítulo *Examination of the blood*, no aparece la VSG como componente del estudio rutinario de la sangre y no se menciona en el índice del libro.

No sólo el número de determinaciones anormales es bajo, sino que además, la mayoría volverá a la normalidad en semanas o meses. En personas asintomáticas, un aumento aislado de la VSG, sólo conduce al diagnóstico en un 0.06% de los pacientes, por lo que el hallazgo casual de una VSG elevada no justifica iniciar exploraciones complementarias caras e invasivas, que representan un elevado costo y un riesgo para el paciente. Sin embargo existe la impresión general de que un valor muy elevado (fundamentalmente arriba de 100 mm/h) puede tener gran especificidad para el diagnóstico de enfermedades con alta morbimortalidad.





La prueba sigue siendo útil en el diagnóstico y seguimiento de algunas afecciones, como la arteritis temporal y la polimialgia reumática ([PMR]; en ambas forma parte de los criterios diagnósticos), probablemente en la ARC, y puede predecir recaída en la enfermedad de Hodgkin.

El aumento con la edad probablemente refleje la mayor cantidad de enfermedades en el anciano. El incremento en la menopausia y embarazo se atribuye al aumento del fibrinógeno.

### **Situaciones Especiales**

El área de la medicina en donde más se utiliza la VSG es la relacionada con las enfermedades reumatológicas, como criterio diagnóstico, en la evolución de la enfermedad, en el pronóstico y como respuesta al tratamiento.

| <b>Valores de VSG por Encima de 100 mm/h</b>   |
|--|
| Patologías autoinmunes (colagenopatías y vasculitis)   |
| Enfermedades hematológicas formadoras de inmunoglobulinas (mieloma, macroglobulinemia, linfoma productor de inmunoglobulinas)  |
| Infecciones (la causa más frecuente en la mayoría de las estadísticas)   |
| Cáncer metastásico   |
| Insuficiencia renal terminal   |
| En una baja proporción (2% a 8%) no se encuentra la causa aún tras el seguimiento prolongado.  |
| La anemia es un hallazgo frecuente en estos pacientes (hasta 85%).   |
| La frecuencia de las causas depende de la población en estudio. Difiere en pacientes internados o ambulatorios, así como en presencia de serología positiva para VIH u otras comorbilidades. |

**Mieloma Múltiple:** en un estudio reciente en pacientes con gammapatía monoclonal (n = 684), la VSG fue uno de los varios parámetros para distinguir al mieloma (promedio de VSG: 47 mm/h) de la gammapatía monoclonal de resultado incierto (VSG media: 28 mm/h). Sin embargo, la VSG no fue el principal rasgo distintivo, sino que lo fue la proporción de células plasmáticas en la médula ósea.



Enfermedades Oncológicas: la VSG alta se correlaciona con mal pronóstico en general para varios tipos de cáncer. En pacientes con tumores sólidos, una VSG mayor de 100 mm/h suele vincularse con enfermedad metastásica; es raro que indique un tumor oculto o un diagnóstico precoz. Los estudios europeos de pacientes con enfermedad de Hodgkin han sugerido que la elevación de la VSG sigue siendo un excelente predictor de recaída temprana.

PMR y Arteritis de la Temporal: la VSG por encima de 50 mm/h sigue siendo uno de los criterios diagnósticos y de recaída, mientras que su disminución es un criterio de buena respuesta al tratamiento. Sin embargo, no debe olvidarse que muchos enfermos con buena respuesta clínica al tratamiento mantienen la VSG estacionada en un nivel más alto que el normal; asimismo, un alto porcentaje de pacientes con una u otra enfermedad que tienen una VSG normal desde el comienzo (entre un 7% a 20%) y que muchas recaídas de sujetos que han tenido la VSG alta ocurren con VSG normal. Se ha sugerido que los pacientes con VSG normal requerirían dosis más bajas de esteroides y menor tiempo de tratamiento. Datos limitados sugieren que la PCR es más sensible para detectar actividad de la enfermedad.

ARC: de acuerdo con la última revisión de la clasificación, la VSG no forma parte de los criterios de clasificación. La VSG, junto con la PCR, suelen ser de poca utilidad para el diagnóstico precoz, pero son útiles en el control de la actividad de la enfermedad (se correlaciona mejor la PCR). Un 10% de enfermos tienen valores insignificantes de PCR. El aumento de la VSG y la PCR se asocia con la progresión radiológica a los 6 a 12 meses después del diagnóstico. La PCR no se modifica con los tratamientos, a diferencia de la VSG. Paradójicamente, con muy poco soporte científico, la VSG aún permanece como un criterio menor de diagnóstico de la fiebre reumática.

Lupus Eritematoso Sistémico: el aumento de la VSG se asocia con la actividad de la enfermedad. Aunque se ha sugerido que, en un paciente lúpico febril, una PCR marcadamente elevada estaría a favor de un proceso infeccioso, estudios posteriores sugirieron que la PCR no es útil para el diagnóstico diferencial de la fiebre en los enfermos con lupus eritematoso sistémico.

Déficit de Hierro: la VSG elevada puede ser útil para diferenciar la anemia ferropénica de la anemia de los trastornos crónicos. La ferritina es un RFA positivo y, por lo tanto, en una anemia ferropénica su nivel puede ser normal (en general debajo de 100 ng/ml) en lugar de disminuido. Asimismo, la transferrina es un RFA negativo y, por lo tanto, en la anemia ferropénica puede ser normal o baja, como ocurre en las anemias de los trastornos crónicos.



Enfermedades Cardiovasculares: la teoría actual reconoce a la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria. El aumento de los RFA, incluida la VSG, en un enfermo sin otro proceso inflamatorio puede ser indicador de su presencia. Dada la gran inespecificidad, la VSG pasó a ser anecdótica y, por el momento, está en estudio la PCR ultrasensible para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades cardiovasculares.

| Diferencias entre VSG y PCR                      |   |
|--|---|
| VSG  | PCR   |
| Barata   | Cara  |
| Rápida realización                               | Lenta realización                                       |
| Aumento lento                                    | Aumento rápido  |
| Descenso lento                                   | Descenso rápido   |
| Fácil de realizar                                | Difícil de realizar                                     |
| Afectada por fármacos y situaciones fisiológicas | Mayor especificidad como biomarcador                    |
| Abundante bibliografía compilada                 | No se modifica con las características del glóbulo rojo |

En diversas enfermedades, ambas suelen aumentar en forma paralela, pero la discordancia es bastante común. Una VSG elevada con PCR negativa suele indicar una VSG falsamente positiva, pero no siempre es así. Como ejemplo, la VSG puede ser marcadamente elevada en pacientes con lupus, mientras que la PCR es normal. Este hecho también ocurre en otras colagenopatías. Cuando se miden estos marcadores, se aconseja determinar siempre las dos juntas.

### **Bibliografía**

1. Kushner I, Furst DF, Greene JM. Acute Phase Reactants. Last Literature Review Version 16.2: Mayo 2008.
2. Bridgen M. American Family Physicians. Utilidad Clínica de ERS, 1999. p1443-1450.
3. Guidelines and Protocols Advisory Committee. British Columbia Medical Services. Erythrocyte sedimentation. 2006.
4. González Naranjo L, Molina Restrepo JF. Laboratory Evaluation of Inflammation. Revista Colombiana de Reumatología 2010; 17(1)
5. Loutayf Randa JJ. El ABC de la Eritrosedimentación. Revista del Colegio de Médicos de Salta 2010;4(8).
6. Campuzoto Maya G. ERS, réquiem para una prueba. Medicina y Laboratorio 2010;16:11-40.
7. Severini JM, Milijevic JN. Elevación Extrema de la ERS en Pacientes Internados. Hospital Juan Bautista Alberdi. Ciudad de Rosario