



Métodos de diagnóstico en las enfermedades reumáticas

Cetina-Manzanilla José Antonio*

Palabras clave:

Autoinmunidad, diagnóstico por imágenes, enfermedad reumática, pruebas diagnósticas.

Key words:

Autoimmunity, diagnostic imaging, rheumatic disease, diagnostic tests.

RESUMEN

Existen cerca de doscientos padecimientos reumáticos reconocidos; estos comparten principalmente manifestaciones musculoesqueléticas y síntomas generales o constitucionales, lo que dificulta su diagnóstico. La base para el diagnóstico es la clínica; los estudios de laboratorio ayudan a confirmar el diagnóstico y establecer un pronóstico. El laboratorio no sustituye a la clínica; hay algunos padecimientos reumáticos donde es indispensable, pero en otros no se considera necesario. Los estudios de imagenología han evolucionado en forma acelerada en las dos últimas décadas; a la radiografía convencional se han añadido la tomografía computarizada, la resonancia magnética, el PET-SCAN, la ultrasonografía, la capillaroscopia y la medicina nuclear. Los estudios de neurofisiología, inmunogenética e histopatología tienen indicaciones precisas y son de gran utilidad. La identificación temprana de las enfermedades reumáticas y el empleo razonado de los distintos medios de diagnóstico, permiten confirmar la patología y son útiles para el pronóstico y seguimiento del tratamiento.

ABSTRACT

There are about two hundred recognized rheumatic conditions; these share musculoskeletal manifestations and general or constitutional symptoms, making diagnosis difficult. The basis for the diagnosis is clinical; laboratory studies help confirm the diagnosis and establish a prognosis. The laboratory does not replace the clinic: there are some rheumatic conditions where it is indispensable, but in others it is not considered necessary. Imaging studies have evolved in an accelerated way in the last two decades and CT, magnetic resonance, PET-SCAN, ultrasonography, capillaroscopy and nuclear medicine have been added to conventional radiography. Neurophysiology, immunogenetics and histopathology studies have precise indications and are very useful. The early identification of rheumatic diseases and the rational use of the different means of diagnosis are useful to confirm the disease and to establish the prognosis and treatment follow-up.

INTRODUCCIÓN

Existen discrepancias en la práctica médica para solicitar estudios de laboratorio y gabinete; en determinados casos son indispensables y otras veces no son requeridos. Tampoco existe una secuencia para su utilización, lo cual ocasiona confusión en su interpretación y, con frecuencia, gastos innecesarios.

Sheldon y sus colaboradores,¹ en su artículo «Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases», consideran que existe un número importante de condiciones patológicas en las cuales el daño tisular puede detectarse a través de pruebas inmunológicas mediante el estudio de anticuerpos, algunos específicos y otros no presentes en diversos padecimientos diferentes a las enfermedades reumáticas. Lo mismo ocurre con la detección

de los reactantes de fase aguda relacionados directamente con el proceso inflamatorio, que también pueden estar presentes en diversas condiciones clínicas.²

Las enfermedades reumáticas son un grupo heterogéneo de padecimientos que afectan primordialmente al sistema musculoesquelético. Las características distintivas de las enfermedades reumáticas son el dolor, la inflamación y la limitación funcional; de estos componentes, la inflamación es la más susceptible de ser evaluada por laboratorio para determinar la actividad de la enfermedad.

Objetivos

- Utilizar en forma racional los diferentes medios de diagnóstico en las enfermedades reumáticas.

* Coordinador de educación médica continua.

Correspondencia:
Dr. José Antonio
Cetina-Manzanilla
Hospital Star Médica,
Mérida, Yucatán
Ave. Itzaes Núm.
237b entre 25 y 27
Col. García Gineres,
Mérida, Yuc., 97070
Tel y Fax: 999
9252056
E-mail: drcetina@
prodigy.net.mx

Recibido:
29/09/2017
Aceptado:
05/10/2017

- Identificar los marcadores de pronóstico y evolución en los padecimientos reumáticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

En las dos últimas décadas se ha logrado un avance extraordinario en los estudios de laboratorio y gabinete relacionados con las enfermedades reumáticas, elementos auxiliares de diagnóstico que permiten confirmar o apoyar la posibilidad diagnóstica.

El laboratorio no sustituye a la historia clínica; la investigación de las características del dolor, su localización, su forma de presentación aguda o crónica y su relación con otros padecimientos diferentes a las enfermedades musculoesqueléticas son clave para establecer una posibilidad diagnóstica.

En el presente artículo, «Métodos diagnósticos en las enfermedades reumáticas», se revisan los métodos auxiliares de diagnóstico disponibles, haciendo énfasis en la utilización correcta de los mismos cuando son necesarios y cuando no se requieren, evitando el empleo de los perfiles de diferentes padecimientos reumáticos. Las ventajas de los nuevos estudios son una mayor precisión y que permiten la detección oportuna de determinados padecimientos, previniendo el daño tisular y facilitando un mejor pronóstico; sin embargo, sus inconvenientes son los altos costos y la difícil reproducibilidad de los resultados debido a falta de estandarización de los métodos y su interpretación.

Es indudable que la incorporación de nuevos métodos en el estudio del paciente reumático contribuye a una mayor precisión diagnóstica y pronóstico, particularmente cuando se emplean en etapas tempranas de la enfermedad. La clínica es la base para el diagnóstico. Los estudios auxiliares de diagnóstico ayudan a confirmarlo, pero de ninguna manera la sustituyen. La interpretación y correlación de los estudios considerados de rutina son el punto de partida para la solicitud estudios de mayor precisión o más sofisticados, con frecuencia no accesibles.

Métodos auxiliares de diagnóstico en las enfermedades reumáticas

La diversa metodología empleada en los estudios de laboratorio, diagnóstico por imágenes, electrodiagnóstico e histopatología aporta importante información para conocer mejor la patogenia, pero es necesario un mejor conocimiento de la aplicación de los mismos.³

Métodos auxiliares de diagnóstico (figura 1)



Figura 1. Métodos auxiliares de diagnóstico.

Laboratorio

La clínica continúa siendo la base para el diagnóstico; de hecho, en ocasiones, los estudios de laboratorio no son necesarios, como en la osteoartritis, el reumatismo de partes blandas, síndromes regionales, neuropatía por atrapamiento. Sin embargo, son importantes para el diagnóstico en otras, como en la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), la gota, ciertos tipos de vasculitis asociadas a ANCA, arteritis de células gigantes, artritis séptica (AS), síndrome antifosfolípidos (SAF) y miopatías inflamatorias (MI). No se recomienda emplear el perfil reumático, el cual comprende la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR), ácido úrico (AU) y antiestrepolisinas (AEL); estas pruebas no son específicas, pueden confundir y sugieren que no se tiene una posibilidad diagnóstica.

Los atributos esenciales para la confiabilidad de una prueba de laboratorio son la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo o negativo.²

Biometría hemática

Orienta el diagnóstico de las enfermedades reumáticas, particularmente las de origen autoinmune como el LES, en donde la actividad de la enfermedad puede asociarse a leucopenia y linfopenia; además, se relaciona con la anemia hemolítica y sangrado del tubo digestivo, que ocasiona descenso de la hemoglobina (Hb) y del hematocrito (Ht). La leucocitosis puede estar presente en la forma sistémica de la AR del adulto, en la artritis idiopática juvenil (AIJ) de presentación sistémica y AS. La trombocitopenia puede asociarse a actividad lúpica o al efecto adverso de los inmunosupresores; la trombocitosis reactiva ocurre secundaria a la liberación de citocinas, procesos infecciosos o eventos inflamatorios. Alteraciones en las pruebas de coagulación se relacionan con SAF.

Bioquímica de las pruebas de función hepática y renal

La medición del AU es necesaria para el estudio y diagnóstico del paciente con gota: establece si se trata de un secretor absoluto o relativo de AU; a través de la depuración de creatinina podemos conocer el estado de la función renal tanto en este padecimiento como en el LES y otros padecimientos que afectan al riñón, como la poliarteritis nodosa (PAN) o la granulomatosis de Wegener (GW) (cuadro I).

Pruebas relacionadas con la función hepática y muscular

Reflejan la función hepática: alteraciones en la TGO, TGP, DHL y fosfatasa alcalina, inducidas en ocasiones por efecto tóxico de fármacos como el metotrexato (MTX).

Enzimas musculares: CPK (26-192 U/L), aldolasa (< 7.6 U/L), DHL (240-480 U/L) y transaminasas son de utilidad en miopatías inflamatorias (TGO: 1-32 U/L) (TGP: 1-33U/L).

Proteínas de fase aguda (RFA)

Las proteínas de fase aguda son aquéllas cuya concentración plasmática aumenta o disminuye cientos de veces durante la inflamación; no obstante, también se asocian a procesos inflamatorios crónicos.⁴

Las que se incrementan se conocen como proteínas de fase aguda positivas o «reactantes positivos»; son producidas por los hepatocitos bajo el estímulo de citocinas (interleucina IL-1, IL-3, IL-6 y TNF- α) secretadas por monocitos activados, macrófagos o células endoteliales; estas citocinas proinflamatorias son inductoras de una reacción multiorgánica que involucra al hígado, el SNC, el sistema vascular, la médula ósea y el sistema inmune. La respuesta de fase aguda refleja la inflamación tanto aguda como crónica en curso; se presenta en una amplia variedad de situaciones inflamatorias como infecciones, trauma, cirugía, quemaduras, neoplasias, enfermedades reumáticas inflamatorias y ciertas reacciones inmunes a drogas.

Citocinas, moléculas de adhesión y otros productos de células inflamatorias activadas son secretados durante el proceso inflamatorio y juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria. La PCR y VSG reflejan actividad de la enfermedad y correlacionan con el pronóstico de la AR, pero generalmente no son útiles para el diagnóstico diferencial.

Reactantes de fase aguda positivos: PCR, algunos componentes de complemento (C), ferritina, fibrinógeno, amiloide sérico A (SAA), α -1 antitripsina, ceruloplasmina y haptoglobina.

Reactantes de fase aguda negativos: albúmina, transferrina.

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

La VSG permite medir en forma indirecta las proteínas de fase aguda (FA); es el marcador más frecuentemente empleado. Fahraeus describió en 1918 que ciertas proteínas plasmáticas como el fibrinógeno son capaces de disminuir la carga electrostática sobre la superficie de los eritrocitos, de tal manera que se agrupan y aglutinan más rápidamente.⁵ La VSG se considera como una medida específica de inflamación, pero varios factores pueden ocasionar su aceleración, entre ellos, el fibrinógeno y, en menor grado, α -2 β y gamaglobulina, lo que disminuye la carga negativa de los eritrocitos que previenen el apilamiento (Rouleaux).⁶

La VSG se eleva en otras situaciones diferentes a los padecimientos reumáticos, entre ellas, la obesidad, posiblemente debido a la secreción de IL-6 por los adipocitos.⁷ Condiciones que aumentan el fibrinógeno en situaciones no necesariamente inflamatorias y pueden aumentar la VSG incluyen embarazo, diabetes en etapa terminal, enfermedad renal y enfermedad cardíaca. Los glucocorticoides, la crioglobulinemia, la hipofibrinogemia y la hiperviscosidad sérica pueden disminuir el valor de la VSG.⁸ La técnica de elección para medir la VSG es

Cuadro I. Bioquímica de las pruebas de función hepática y renal.

Bioquímica de la función renal	
Prueba	Valores normales
Creatinina	0.50 a 1.40 mg/dL
Depuración de creatinina	80 a 120 mL/min (orina 24 horas)
Ácido Úrico	2.40 a 5.70 mg/dL
Hipersecretor absoluto de ácido úrico, orina 24 horas	> de 700 mg
Hipersecretor relativo de ácido úrico	Mayor de 10% de la depuración de creatinina
Calcio sérico	8.60 a 10.20 mg/dL
Fósforo sérico	2.70 a 4.50 mg/dL
Albúmina, orina de 24 horas	0-0.1 mg
Vitamina D 25-hidroxicolescalciferol	Def. 0-10 ng/mL Insuf. 11-30 ng/mL Suf. 31-100 ng/mL

la de Westergreen, empleando sangre anticoagulada.⁹ Los valores normales son de 15 mm/h para los varones y 20 mm/h para las mujeres. La VSG aumenta con la edad y es influenciada por factores étnicos.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de FA cuya concentración sérica refleja la severidad del proceso inflamatorio con mayor precisión que otras pruebas.¹⁰ Esta proteína, identificada en 1930, responde rápidamente al estímulo inflamatorio. Su concentración no es influenciada por la edad ni el género, a diferencia de la VSG. Puede ser investigada en sueros almacenados con cuantificación precisa y reproducible, refleja el valor de una sola proteína de FA y no se ha descrito en humanos deficiencia de la misma. La PCR es sintetizada por el hepatocito, pero existen otros sitios de secreción.

Concentraciones mayores de 1 mg/dL reflejan clínicamente inflamación,^{11,12} de 1 a 10 mg/dL puede considerarse como aumentada y más de 15 mg/dL se asocian a infección bacteriana; concentraciones mayores de 50 mg/dL se vinculan a infección severa, presente en 88% de los pacientes.¹³ Un inconveniente en su cuantificación es la falta de unificación en los métodos utilizados.

Amiloide sérico A (SAA)

Representa una familia de proteínas circulantes producidas por los hepatocitos, adipocitos, macrófagos y sinoviocitos similares a fibroblastos. SAA es un componente fibrilar de los depósitos de amiloide en la amiloidosis secundaria y está estrechamente asociada con lipoproteínas de alta densidad (HDL).¹⁴

SAA se considera una proteína proinflamatoria y hay estudios que demuestran correlación con la actividad del proceso inflamatorio, posiblemente mayor que la VSG y la PCR. Concentraciones séricas de SAA secretadas por los adipocitos correlacionan con el índice de masa corporal y pueden establecer una relación entre la obesidad y sus comorbilidades.¹⁵ Los valores normales en adultos sanos son de menos de 10 mg/L, con una media de 3 mg/L en una población europea.

Factor reumatoide

El factor reumatoide (FR) fue descrito en 1940; es un anticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la IgG que ha sido usado como un marcador de la AR y enfermedades autoinmunes;¹⁶ La AR afecta al 1% de la población; es un padecimiento en donde las pruebas de laboratorio, parti-

cularmente el FR, los anticuerpos anti-CCP y los RFA, son de utilidad en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico.¹⁷

El FR no es específico; pueden encontrarse títulos bajos en personas sanas, particularmente en el adulto mayor o en pacientes con enfermedades autoinmunes o infecciosas.¹⁸

Otros anticuerpos asociados al FR incluyen el factor antiperinuclear y los anticuerpos antiqueratina;^{19,20} estos dos últimos anticuerpos presentan dificultad técnica para su identificación, a pesar de ser específicos para la AR; por esta razón no se emplean en forma cotidiana. El valor de referencia para el FR: 0.0-30 UI/mL (inmunoturbimetría) (*cuadro II*).

Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Ac. Anti-CCP)

Son anticuerpos dirigidos contra residuos de citrulina; los residuos citrulinados son formados por la vía de modifica-

Cuadro II. Padecimientos relacionados con la presencia de factor reumatoide.

Enfermedades reumáticas	Enfermedades no reumáticas
Artritis reumatoide, 50 a 90%	<i>Infecciosas:</i> endocarditis bacteriana, enfermedad hepática, tuberculosis, sífilis, infecciones virales (particularmente paperas, rubéola e influenza), enfermedades parasitarias)
Artritis idiopática juvenil, 20%	<i>Enfermedades pulmonares:</i> sarcoidosis, fibrosis intersticial pulmonar, asbestosis
LES, 15 a 35%	<i>Enfermedades misceláneas:</i> cirrosis biliar primaria, malignidad (especialmente leucemia y cáncer de colon)
Síndrome de Sjögren, 75 a 95%	
Esclerosis sistémica, 20 a 30%	
Crioglobulinemia, 40 a 100%	
Enf. mixta del t. conjuntivo, 50 a 60%	
Schmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. Am J Med. 1991; 91: 528-34. Adaptado por: K Lane, Gravel JW. ²¹	

ciones postraduccionales de una proteína en los residuos de arginina. Estos anti-CCP son altamente específicos en artritis reumatoide, hasta en 98%, y moderadamente sensibles, hasta en 68%; son particularmente útiles para detectar AR temprana. La concentración de estos anticuerpos puede ser de valor, ya sea sola o con la medición conjunta de factor reumatoide; sirven como marcadores de pronóstico o severidad de la enfermedad. Su valor normal: < 5 U/mL.¹⁷

Fibrinógeno

Es una glucoproteína soluble en plasma. Se sintetiza a nivel del hígado y su vida media es de 100 horas. Es un precursor de la fibrina. Participa en procesos inflamatorios, aterogénicos y trombóticos. Valor normal: 150-450 mg/dL, Dímero D: 0.0-0.3 mg/dL. Este último tiene importancia en procesos trombóticos asociados a SAF.

Anticuerpos antinucleares (ANA)

Una de las características de los padecimientos reumáticos de origen autoinmune es la diversidad de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares, algunos altamente específicos, tales como el ácido desoxirribonucleico (DNA) o pequeñas partículas nucleares ribonucleoproteínas (SnRNPs).²² La presencia de los ANA es una de las características del LES, esclerosis sistémica progresiva (ESP), miopatías inflamatorias (MI) y el síndrome de Sjögren (SS), entre otros. En algunos casos, son requeridos para el diagnóstico; también pueden tener valor pronóstico en casos de uveítis, en la AIJ, el desarrollo de otras enfermedades del tejido conjuntivo en pacientes con fenómeno de Raynaud y el SAF.^{23,24} El estándar de oro para su detección es la inmunofluorescencia indirecta, que con sus diversos patrones de fluorescencia permite identificar la presencia del autoanticuerpo. Otro método empleado es ELISA (figura 2).

Autoanticuerpos específicos en LES son los anticuerpos anti-DNA (ds), en 40 a 70% de los casos correlacionan con la actividad de la enfermedad y daño renal (< de 10 U/mL ELISA); anticuerpos anti-proteína ribosomal P: 10 a 20% correlacionan con síntomas neuropsiquiátricos y enfermedad renal; anticuerpos anti-Ro (anti-SSA) y anti-La (SSB) (< de 7 U/L ELISA), se asocian con lupus cutáneo y lupus neonatal. El anticuerpo anti-Sm (< de 5 U/mL ELISA) se considera específico del LES, sin una clara correlación con manifestaciones clínicas, 10 a 30%.

ESP: presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa (Scl-70) (< de 7 U/mL ELISA), 22 a 30%, caracteriza a la forma difusa; anticuerpos anti-centrómero (< de 7 U/mL ELISA),

57% de los casos caracteriza al síndrome de CREST (calcinosis, F. de Raynaud, esclerodactilia y telangiectasias); anticuerpos anti-ARN polimerasa, 4 a 23% correlaciona con la forma difusa (menos de 5 U/mL ELISA).

Anticuerpos específicos para la MI son: anti-Jo 1 (menos de 7 U/mL ELISA), 20 a 30%, se asocia con un pronóstico pobre al síndrome anti-sintetasa. El anti-MI 2 se asocia con manifestaciones dermatológicas.

SS: anticuerpos antinucleares específicos son el anti-Ro y el anti-La, presentes en madres con lupus neonatal, y los anticuerpos antifodrina, los cuales no tienen pronóstico, aunque están presentes con frecuencia.^{1,25}

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Los ANCA son predominantemente autoanticuerpos IgG dirigidos contra constituyentes de gránulos primarios, neutrófilos, monocitos y lisosomas. Se han identificado varios blancos antígenicos; aquellos dirigidos a la protei-

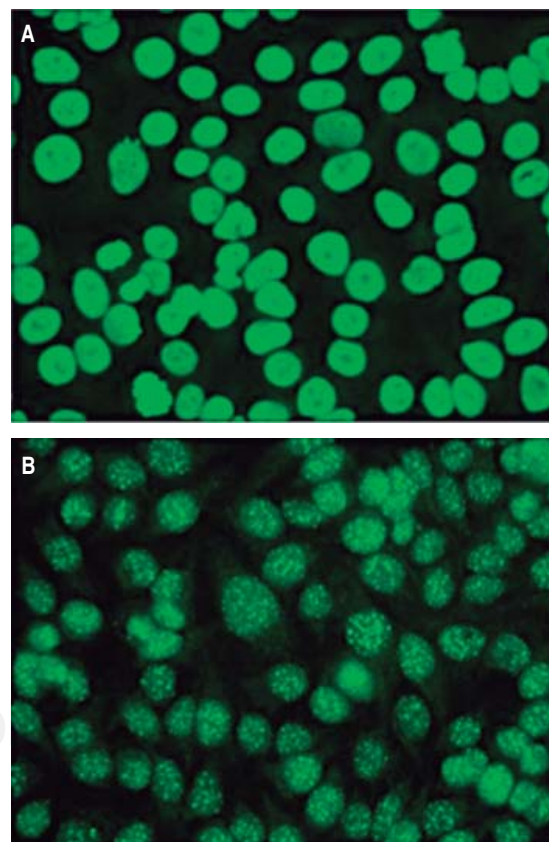


Figura 2. Anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia. A) Patrón homogéneo característico de LES. B) Patrón de centrómero característico de CREST.

nasa 3 y mieloperoxidasa son clínicamente relevantes, pero la participación de otros ANCA es desconocida. Ambos se asocian con vasculitis de pequeños vasos, incluyendo la GW, la poliangeítis microscópica, el síndrome de Churg-Strauss y las formas localizadas de estas vasculitis. La mieloperoxidasa es el principal blanco antigénico de los ANCA perinucleares, y la proteinasa-3 es reconocida como el mayor antígeno para los ANCA citoplasmáticos.²⁶

Complemento (C)

El sistema del C es un grupo de proteínas de la inmunidad innata. Algunas enfermedades se caracterizan por mayor producción de las proteínas del complemento; en otras situaciones se encuentran disminuidas por consumo del mismo relacionado a complejos inmunes como parte de la actividad inflamatoria del padecimiento reumático, tales como LES, ESP, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), etcétera. En otros casos, el descenso puede ser causado por deficiencia congénita.

La medición de C3 y C4 en pacientes con enfermedad activa se relaciona con un descenso de estos componentes y riesgo aumentado de complicaciones renales, particularmente en LES. Ante la sospecha de deficiencia de C, se deben investigar los niveles de complemento hemolítico. Las proteínas del C actúan en forma de cascada y pueden ser activadas por una variedad de agentes, incluyendo complejos ag/ac. Las concentraciones disminuidas de C3 y C4 se asocian con enfermedad activa por complejos autoinmunes (valores normales de C3: 90-180 mg/dL, C4: 10-40 mg/dL).

CH 50 mide la actividad hemolítica del C y expresa la cantidad del suero que se requiere para hemolizar 50% de los eritrocitos de carnero sensibilizados con anticuerpos (hemolisina de conejo).

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF)

Describe una forma de trombofilia adquirida de carácter autoinmune, caracterizada por la presencia de trombosis recurrentes venosas y/o arteriales y alteraciones obstétricas.²⁷

Por sus características serológicas, se consideran tres anticuerpos antifosfolípidos como marcadores de la enfermedad: anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (ACL) y anti-B2 glicoproteína-1 (anti-B2Gp1).²⁸

Existen pacientes con manifestaciones clínicas compatibles con SAF en los que no se detectan estos marcadores; esta entidad es conocida como «SAF seronegativo» (cuadro III).²⁹

Crioglobulinas

La crioglobulinemia (CG) se caracteriza por la presencia en el suero de una o más proteínas, usualmente inmunoglobulinas, que precipitan a temperaturas menores de 37 °C y se disuelven de nuevo al calentarlo (crioglobulinas). Empleamos los términos «síndrome crioglobulinémico» o «vasculitis crioglobulinémica» cuando la presencia de crioglobulinas se asocia a estados clínicamente aparentes.^{29,30}

Análisis del líquido sinovial. Biopsia de la sinovial y cambios patológicos

El estudio del líquido sinovial permite el conteo de leucocitos, la determinación de los niveles de glucosa y el coágulo de mucina; proporciona valiosa información, particularmente en los casos de artritis monoarticular aguda. En condiciones normales, un pequeño volumen de líquido sinovial (aproximadamente, menos de 5 mL) está presente, y el contenido de proteínas es de 1.34 g/dL. El hialuronato es el proteoglicano sintetizado por las células de la sinovial y secretado al interior de la articulación en el líquido sinovial. Su propiedad lubricante es atribuida a una glicoproteína llamada lubricina. La acción lubricante mantiene al cartílago en buenas condiciones.³¹

El conteo de leucocitos y la citología proporcionan información valiosa acerca de las causas del aumento del LS. En condiciones normales, contiene un poco menos de 180 células nucleadas por mm³, la mayoría de ellas provenientes de la sinovial. Su cuantificación permite clasificar el líquido sinovial como no inflamatorio (menos de 2,000 células/mm³), inflamatorio

Cuadro III. Estudios recomendados para la detección del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Ac. antifosfolípidos IgG	Menos de 10 GPL neg. ELISA
Ac. antifosfolípidos IgM	Menos de 10 GPL neg. ELISA
Ac. anticardiolipina IgG	Menos de 48 U/mL neg. ELISA
Ac. anticardiolipina IgM	Menos de 44 U/mL neg. ELISA
Anticoagulante lúpico	Menos de 1.2 neg. coagulometría
T. de protrombina	10.80 a 16.20 segundos
T. parcial de tromboplastina	24.30 a 35 segundos
INR	1.00 a 2.00
VDRL	Negativo
Plaquetas	140,000 a 400,000 U/L
Ac. anti-B2 glicoproteína	
IgG	Menos de 7 U/mL
IgM	Menos de 7 U/mL

(2,000 a 50,000 células/mm³) y séptico (más de 50,000 células/mm³).³²

Inmunopatología

La biopsia de piel por inmunofluorescencia positiva significa depósitos de complejos formados por inmunoglobulina y C en la unión dermoepidérmica. Un ejemplo de ello es la banda lúpica característica del LES; los hallazgos en la biopsia renal permiten un diagnóstico más preciso y pronóstico.

Osteoporosis (OP)

El advenimiento de la densitometría ósea (DMO) significó un avance extraordinario para el estudio de la OP, pero únicamente informa acerca de la densidad mineral ósea, la resistencia del hueso (que representa la integridad de la densidad ósea) y la cantidad de hueso.³³

La absorciometría con rayos X de doble energía (DXA) permite valorar diferentes regiones—particularmente, la columna lumbar y cadera—, cuantificar la densidad mineral ósea, valorar el riesgo de fractura y tomar decisiones en relación con el tratamiento.³⁴ Su valoración incluye dos tipos de puntaje: el *score T* compara la densidad mineral ósea con la de un adulto joven de 23 a 30 años de edad; el resultado se expresa en desviaciones estándar; el *score Z* es similar al concepto del valor T, pero se emplea el promedio de la DMO y la desviación estándar; se establece con personas de la misma edad y género (figura 3).

Otros métodos comprenden la tomografía computarizada cuantitativa (pQCT), la resonancia magnética (RMI) de alta resolución y la ecografía cuantitativa.

El estudio del metabolismo basal óseo incluye el perfil bioquímico completo (hepático, renal, nutricional, calciuria de 24 horas, relación calcio/creatinina y vitamina D, entre otros), así como los biomarcadores de recambio óseo.

Marcadores de resorción ósea: hidroxiprolina en orina: osteocalcina en suero, piridinolina en orina: fosfatasa alcalina total en suero, desoxipiridinolina en orina: fosfatasa alcalina ósea en suero, telopéptido N-terminal

del colágeno: propéptido N-terminal del procolágeno, telopéptido carboxiterminal del colágeno: propéptido carboxiterminal del procolágeno, catepsina K.

Marcadores de formación ósea: osteocalcina en suero, fosfatasa alcalina total en suero, fosfatasa alcalina ósea en suero, propéptido N-terminal del procolágeno, propéptido carboxiterminal del procolágeno.

Diagnóstico por imágenes

Por décadas, el estudio de imágenes en reumatología ha sido la radiografía convencional (RC). Actualmente, se han incorporado nuevos procedimientos como la resonancia magnética (RMI), la tomografía computarizada (TC), la ultrasonografía (US) y la capilorosopia.³⁶

Diagnóstico por imágenes en las enfermedades reumáticas (Figura 4)

La RC es relativamente económica, fácilmente disponible y realizable; proporciona información acerca del daño articular (no temprano) en forma indirecta, como la disminución del espacio articular con simetría o asimetría, erosiones óseas, daño al cartílago articular, presencia de osteofitos, esclerosis, quistes óseos, calcificaciones, etcétera. Los cambios detectados orientan el diagnóstico de diferentes padecimientos como la osteoartritis, AR, gota, artritis psoriásica, AS, espondilitis anquilosante (EA), entre otros. La principal desventaja de la RC es su baja sensibilidad, particularmente para tejidos blandos, cartílago, músculos, ligamentos, tendones y la sinovial.

La tomografía (TC) permite visualizar imágenes calcificadas con alta resolución; es un estándar de referencia para detectar destrucción ósea; en especial, es útil para la detección de anomalías óseas en el esqueleto axial (erosiones, esclerosis, neoformación ósea, fracturas); es más sensible que la RC. Sus desventajas son baja sensibilidad para el estudio de tejidos blandos y su elevada radiación ionizante. La información de la TC es inferior a la de la RMI y el ultrasonido para investigar cambios en la sinovial, engrosamiento e hiperemia ósea, en particular en la AR.^{37,38}

La RMI permite la visualización de alteraciones destructivas e inflamación en articulaciones periféricas y tejidos blandos en enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas; es el mejor método disponible para la detección y seguimiento de la inflamación, sobre todo en las articulaciones sacroiliacas y espondiloartropatías; monitorea los cambios en tejidos blandos (sinovitis, tenosinovitis, entesitis) durante el

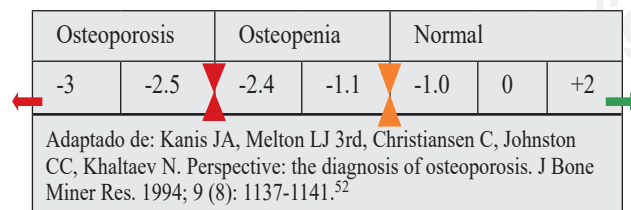
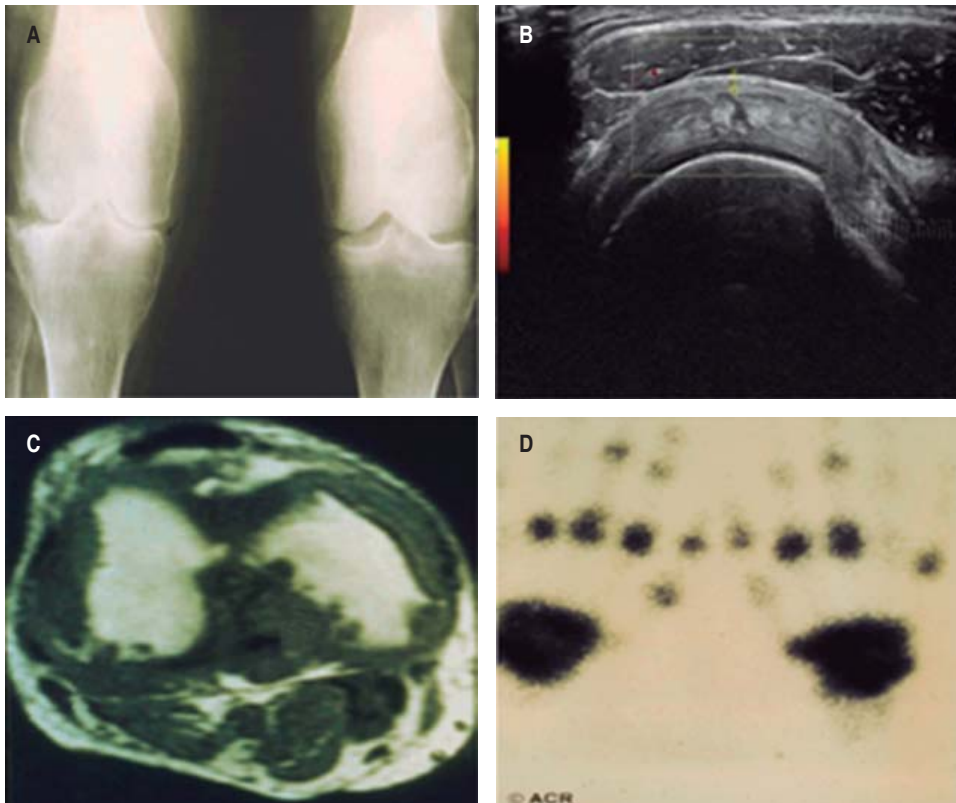


Figura 3. Interpretación de la DMO.³⁵

**Figura 4.**

Diagnóstico por imágenes en las enfermedades reumáticas. **A.** Radiografía convencional. **B.** Ecografía musculoesquelética. **C.** Resonancia magnética. **D.** Medicina nuclear

tratamiento de pacientes con enfermedad articular inflamatoria periférica.

La RMI detecta en forma temprana cambios inflamatorios y orienta el diagnóstico, en especial en la AR temprana y en la EA. El edema óseo únicamente puede visualizarse por RMI; aporta información pronóstica en AR y espondiloartropatías. Las desventajas son el costo elevado del estudio y su disponibilidad. La RMI no emite radiación ionizante y no aumenta el riesgo de malignidad.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Es una técnica de imagen que permite el mapeo metabólico de los tejidos *in vivo* con radionúclidos de emisión de positrones, usa como marcador más frecuente la fluoro-deoxiglucosa (18F-DG). El estudio de PET puede ser útil para el diagnóstico y manejo de la osteomielitis, arteritis de Takayasu, vasculitis de grandes vasos, pacientes con granulomatosis y poliangeítis (Wegener), PAN, arteritis de células gigantes y polimialgia reumática.^{39,40}

La captación de FDG correlaciona con la sinovitis de la AR, pero su papel para cuantificar la actividad inflamatoria no está determinado.⁴¹

Ultrasonido musculoesquelético (USME)

Técnica de fácil acceso, relativo bajo costo, cómoda para el paciente, inocua y dinámica; es un instrumento fiable, reproducible y factible, con mejoría en su definición gracias al modo Doppler, que permite evaluar la presencia de flujo sanguíneo en los pequeños vasos, lo que refleja la neovascularización consecuencia de la actividad inflamatoria.⁴²

El USME permite detectar y cuantificar el derrame articular, engrosamiento de la sinovial y erosiones óseas pequeñas aun cuando no son visibles en la radiografía convencional, de este modo, facilita evidenciar un proceso subclínico.⁴³

Permite evaluar adecuadamente las estructuras periarticulares y extraarticulares como bursitis, tenosinovitis, rupturas tendinosas, calcificaciones, quistes, etcétera. Puede emplearse en monitoreo del proceso inflamatorio, daño articular y como guía para procesos invasivos.⁴⁴

Medicina nuclear

Las técnicas de medicina nuclear proporcionan información fisiológica y metabólica de los tejidos afectados

mediante el empleo de radionúclidos emisores de rayos gamma. Tiene un papel limitado para la evaluación de la artritis. La exploración con difosfonatos marcados con Tc-99 parece tener mayor sensibilidad para detectar artropatías inflamatorias que la RC;⁴⁵ también se ha empleado en el estudio de las glándulas salivales en el síndrome de Sjögren.⁴⁶

Electrodiagnóstico

Procedimiento útil en neuropatía periférica, neuropatía de células motoras, miopatías, radiculopatías (hernia discal, compresión osteofítica), plexopatías (inmunológica, traumática), patología de unión mioneuronal. Estudios recomendados: EMG, velocidad de conducción nerviosa, latencia proximal y distal.

Capilaroscopia

Permite la investigación *in vivo* de la microcirculación en un amplio espectro de anormalidades, incluyendo desórdenes de la arquitectura, asas capilares dilatadas y áreas avasculares; pueden detectarse en pacientes con ESP, EMTC, dermatomiositis, SS, enfermedad por cloruro de vinilo y herramientas vibratorias, fenómeno de Raynaud y acrocianosis.⁴⁷

La pérdida de capilares y áreas avasculares se relaciona con extenso compromiso cutáneo y visceral en esclerodermia con un pronóstico pobre.

El estudio de la capilaroscopia se realiza en el lecho de la uña, donde los ejes mayores de los capilares son paralelos a la superficie de la piel, de preferencia en el cuarto y quinto dedos de la mano.

Inmunogenética

Las enfermedades reumáticas tienen origen multifactorial: resultan de la interacción de factores genéticos (poligénicos) y ambientales.

El sistema genético asociado con mayor frecuencia es el HLA, localizado en el brazo corto del cromosoma 6; forma parte del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y contiene más de 200 genes, algunos de ellos con extraordinario polimorfismo. Se dividen en tres regiones: clases I, II y III; las dos primeras están relacionadas con el reconocimiento del antígeno, en tanto que la clase III codifica a genes con diversas funciones, como componentes del complemento, proteínas de choque térmico y algunas citocinas como el TNF- α . Los genes del CMH se heredan en forma codominante, de modo que un individuo posee un haplotipo del padre y de la madre.

La importancia de estos antígenos HLA es que pueden caracterizar a un determinado grupo de padecimientos reumáticos; algunas veces predicen el curso de la enfermedad o su forma de presentación.⁴⁸ Antígenos de histocompatibilidad en las enfermedades reumáticas: **AR:** HLA-DRB1* 401 y el *404, **EA:** HLA-B* 2705, **LES:** HLA-DRB1*0301, *1501, *1503, *08, Factor B*, S, C2* C, C4A* QO, C4B*1, **ESP:** HLA-DRB 1* 11, *1502, **SS:** HLA-DRB 1* 03 y HLA-DBQ*02, **ARJ:** HLA-DRB1* 1104 y DRB1*1602, marcadores de susceptibilidad; DRB1* 1501 y DRB1*1402, asociado a protección; HLA-DRB1* 1104 ARJ, pauciarticular; HLA-DRB1 *0404 ARJ, poliarticular; HLA-DRB1* 1602 ARJ, sistémica.

DISCUSIÓN

Las pruebas de laboratorio permiten detectar procesos inflamatorios y otros de naturaleza autoinmune. El daño articular, su progresión y la afectación de estructuras relacionadas se logran evaluar mediante el estudio de imágenes a partir de la RC; los avances actuales del US y la RMI permiten una mayor precisión en la identificación y progresión de las alteraciones musculoesqueléticas y refuerzan los resultados obtenidos en la historia clínica y exploración física.

Tradicionalmente, el estudio del proceso inflamatorio se realiza con la investigación de los reactantes de fase aguda. Para conocer mejor las alteraciones de origen autoinmune y los mecanismos patogénicos empleamos pruebas inmunológicas relacionadas con la inmunidad humoral y celular, particularmente con la detección de autoanticuerpos —algunos específicos y otros no específicos—, considerados, al igual que los reactantes de fase aguda, como marcadores de actividad de la enfermedad; sin embargo, estas alteraciones son compartidas con padecimientos infecciosos, trauma, cirugía, quemaduras, reacciones a ciertos medicamentos, factores ambientales y la edad (esta última, resultante del deterioro del sistema inmunológico). Por este motivo, la interpretación de estas pruebas debe hacerse con cuidado, apegados a la correlación clínica.⁴⁹

Los anticuerpos antinucleares (AAN) y sus respectivos autoantígenos participan en la patogenia de las enfermedades autoinmunes produciendo directamente efectos tóxicos y proinflamatorios. El estándar de oro para su investigación es la inmunofluorescencia.^{50,51} Estos autoanticuerpos pueden estar presentes en una variedad de enfermedades infecciosas, inflamatorias, neoplásicas, y también en individuos normales.

En el caso del diagnóstico por imágenes, pueden detectarse cambios sutiles, lo que requiere una evaluación

muy cuidadosa, ya que, en ocasiones, éstos son normales. Las técnicas de histopatología e inmunohistoquímica son de mayor precisión diagnóstica.

Por décadas, el estudio de imágenes en reumatología ha sido la radiografía convencional; nuevos recursos de imagenología tales como la resonancia magnética y la ultrasonografía han aumentado notablemente la información en estas modalidades de diagnóstico por imágenes. En reumatología, la imagenología es un recurso extraordinariamente útil: permite establecer o confirmar el diagnóstico, determinar la extensión de la enfermedad, monitorear los cambios en la misma (actividad, daño estructural), seleccionar a los pacientes para un tratamiento específico (inyecciones y cirugía) e identificar las complicaciones propias de la enfermedad o cambios inducidos por el tratamiento.³⁶

Como resultado de estas observaciones, es importante reconocer el papel de la clínica como la piedra angular y comprender que los distintos métodos de diagnóstico son auxiliares para su confirmación y seguimiento.

CONCLUSIONES

- La interpretación adecuada de los estudios de laboratorio y gabinete orienta y apoya la presunción diagnóstica, pero no sustituye a la clínica.
- Los estudios de imágenes nos permiten conocer mejor el daño articular y su progresión; la TC y la RMI tienen mayor precisión que la RC.
- El USME es una herramienta importante en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades reumáticas, capaz de detectar inflamación temprana en partes blandas y tejidos periarticulares.
- La inmunogenética, los estudios de histoinmunopatología y de neurofisiología tienen indicaciones específicas de acuerdo a la patología en estudio.

Agradecimientos

Al doctor Rafael Herrera Esparza por sus comentarios y sugerencias para mejorar este trabajo.

REFERENCIAS

- Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18: 249-269.
- Lane SK, Gravel JW Jr. Clinical utility of common serum rheumatologic tests. *Am Fam Physician*. 2002; 65: 1073-1080.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 1-8.
- Molina J, Bedoya AMJ. Laboratorio en enfermedades reumáticas. En: Alarcón-Segovia D, Molina J, Molina JF, Catoggio L, Cardiel MH, Angulo JM. *Tratado hispanoamericano de reumatología*. Bogotá, Colombia: Editorial Nomos, SA; 2006. pp. 189-202.
- Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. *Ann Intern Med*. 1986; 104: 515-523.
- Saxena A, Cronstein BN. Acute phase reactants and the concept of inflammation. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. pp. 818-829.
- Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both *in vivo* and *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2084-2089.
- Dayer ED, Dayer JM, Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biologic markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheum*. 2007; 3: 512-520.
- Cha CH, Park CJ, Cha YJ, Kim HK, Kim DH, Honghoo et al. Erythrocyte sedimentation rate measurements by TEST 1 better reflect inflammation than do those by the Westergreen method in patients with malignancy, autoimmune disease, or infection. *Am J Clin Pathol*. 2009; 131: 189-194.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1805-1812.
- Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1982; 389: 406-418.
- Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997; 43: 52-58.
- Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med*. 2006; 17: 430-433.
- Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26: 427-435.
- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pollin TI, Ryan AS, Nicklas BJ et al. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. *PLoS Med*. 2006; 3: 884-894.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001; 358: 903-911.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 797-808.
- Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16: 246-253.
- Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis, the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis*. 1964; 23: 302-305.
- Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1979; 2: 97-99.
- Schmerling R, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med*. 1991; 91: 528-534.
- Satoh M, Vázquez-Del Mercado M, Chan EK. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2009; 19: 219-228.
- Kumar Y, Bhatia A, Minz R. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn Pathol*. 2009; 4: 1.
- Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clin*. 2010; 6: 224-230.
- Peng SL, Craft JE. Antinuclear antibodies. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's textbook of*

- rheumatology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. pp. 789-803.
26. Bosch X, Guilbert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet*. 2006; 368: 404-418.
 27. Alba P, Danza A, Khamastha M. Síndrome antifosfolípidos. En: Alba-Feriz R, Muñoz Louis R, Espinoza Luis R, Khamastha M, Mattucci-Cerinic M, SanMartín R. *Enfermedades inflamatorias reumatológicas*. PANLAR-FUNDER C. Producciones científicas; 2016. pp. 353-369.
 28. Aljotas-Reig J. The complement system as a main actor in the pathogenesis of obstetric antiphospholipid syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134 (1): 30-34.
 29. Asherson RA, Cervera R. Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 25: 61-78.
 30. Arango A, Velásquez-Franco CJ. Crioglobulinemias. *Rev Colombiana Reumatol*. 2012; 19: 40-51.
 31. Rhee DK, Marcelino J, Baker M, Gong Y, Smits P, Lefebvre V et al. The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. *J Clin Invest*. 2005; 115: 622-631.
 32. El-Gabalawy HS. Synovial fluid analyses, synovial biopsy and synovial pathology. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia PA: Elsevier Saunders; 2013. pp. 753-769.
 33. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001; 285: 785-795.
 34. Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA, International Society for Clinical Densitometry Position Development Panel and Scientific Advisory Committee. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom*. 2002; 5 Suppl: S29-38.
 35. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994; 9: 1137-1141.
 36. Østergaard M, Lambert RGW, Grassi W. Imaging modalities in rheumatic diseases. In: Firestein G, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2013. pp. 830-869.
 37. Døhn UM, Ejlertsen BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: R110.
 38. Døhn UM, Ejlertsen B, Boonen A, Hetland ML, Hansen MS, Knudsen LS et al. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 252-258.
 39. Zhuang H, Yang H, Alavi A. Critical role of 18F labeled fluorodeoxyglucose PET in the management of patients with arthroplasty. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45: 711-718.
 40. Walter MA. [(18)F] Fluorodeoxyglucose PET in large vessel vasculitis. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45: 735-744.
 41. Palmer WE, Rosenthal DI, Schoenberg OI, Fischman AJ, Simon LS, Rubin RH et al. Quantification of inflammation in the wrist with gadolinium-enhanced MR imaging and PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 1995; 196: 647-655.
 42. Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, Vavala C, Scirocco C, Rutigliano I et al. Genetics and ultrasound in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30: 815-816.
 43. Sakellario UG, Montecuco C. Ultrasonography in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32 (1 Suppl 80): S20-25.
 44. Chávez-López M, Pineda C. La ecografía musculoesquelética a 10 años de su inicio. *Reumatol Clin*. 2012; 8: 304-305.
 45. Colamussi P, Prandini N, Cittanti C, Giganti M. Scintigraphy in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18: 909-916.
 46. Alarcón-Segovia D, González-Jiménez Y, Garza LR, Maisterrena J. Radioisotopic evaluation of salivary gland dysfunction in Sjögren's Syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 1971; 112: 373-379.
 47. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 405-410.
 48. Alarcón-Riquelme M, Granados-Arriola JK. Genética en las enfermedades reumáticas. En: Alarcón-Segovia D, Molina J, Molina JF, Catoggio L, Cardiel MH y Angulo JM. *Tratado hispanoamericano de reumatología*. Bogotá, Colombia: Editorial Nomos, SA; 2006. pp. 91-100.
 49. González-Naranjo LA, Molina-Restrepo JF. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. *Rev Colomb Reumatol*. 2010; 17: 35-47.
 50. Meroni PL, Schur PH. ANA screening and old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1420-1422.
 51. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. American College of Pathologists: guidelines for clinical use of antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 71-81.
 52. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. Perspective: the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994; 9 (8): 1137-1141.