



Fundación
J. L. Castaño

Para el desarrollo del Laboratorio clínico

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed Cont Lab Clín; 28: 11 - 27

SEQC

2016-2017

APORTACIÓN DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL ESTUDIO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Inmaculada Alarcón Torres.

Área de Autoinmunidad. Servicio de Análisis Clínicos Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

M^a Belén Aparicio Hernández.

Laboratorio autoinmunidad. Servicio Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario Salamanca.

José Luis García de Veas Silva.

UGC de Laboratorio Clínico. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

M^a Luisa Casas Losada.

Unidad de Patología Clínica/Análisis Clínicos Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Optimizar el manejo del Lupus Eritematoso Sistémico en el laboratorio clínico mediante:

1. Conocer, desarrollar y facilitar el procedimiento analítico de los marcadores
2. Difundir la utilización de las Guías de Práctica Clínica (GPC) para el manejo del lupus eritematoso sistémico
3. Facilitar la interpretación de los resultados para lograr la mejor eficiencia y eficacia del diagnóstico
4. Optimizar la utilización de estos marcadores serológicos en la monitorización y pronóstico
5. Divulgar el manejo de los criterios diagnósticos y de clasificación

1. INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad sistémica crónica y compleja. Sus manifestaciones clínicas, curso y pronóstico son muy heterogéneos y presenta una baja prevalencia. Según el estudio poblacional EPISER, se ha estimado en nuestro país una prevalencia de 9 por cada 10.000 habitantes. La pérdida de regulación inmunológica explica la variabilidad de su presentación clínica, su curso evolutivo y pronóstico.

El diagnóstico se realiza mediante la combinación de síntomas, signos y alteraciones inmunológicas. El LES cursa con un periodo subclínico, seguido de una fase clínica con el debut de los síntomas y signos. La fase inicial queda encuadrada, en ocasiones, dentro del grupo de la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. La aparición de la determinación de los ANA en los años 80 supuso una reducción importante del retraso diagnóstico.

Aunque son más frecuentes los casos leves o moderados, el LES constituye una enfermedad potencialmente fatal. Si bien el pronóstico vital de la enfermedad ha mejorado en los últimos años, el riesgo de muerte es aún de dos a tres veces el de la población general. Además, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es inferior al resto de la población general.

Dentro de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), el LES se considera el prototipo de estas enfermedades por excelencia. Aunque presenta una etiología desconocida donde los anticuerpos van a producir tanto un daño celular como tisular, se conoce que múltiples factores influyen en su desarrollo: genéticos, hormonales, ambientales y endógenos.

El LES presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden afectar a todos los tejidos y órganos siendo los que se afectan principalmente la piel, el riñón, los pulmones, el corazón y el cerebro. Aunque afecta principalmente a mujeres en edad fértil, también está presente en la infancia y en hombres. No existe un patrón típico de enfermedad y el cuadro clínico inicial afecta a cualquier sistema pudiendo remitir con el tratamiento y reaparecer meses o años más tarde de manera similar o agregando manifestaciones de otros sistemas. Por ello, los pacientes van a presentar un curso crónico de la enfermedad con brotes de la misma e intercalados por periodos de inactividad.

La reciente aparición de directrices emitidas por las principales sociedades científicas internacionales como, *American College of Rheumatology (ACR)* y *European League Against Rheumatism (EULAR)* en aspectos concretos del LES, como es la nefritis lúpica (NL), pone de manifiesto la necesidad de disponer de guías, basadas en la evidencia y en metodología rigurosa de consenso de expertos, que consideren al LES, como una enfermedad sistémica, e incluyan aspectos necesarios para el correcto manejo del mismo, tanto desde el punto de vista clínico como del laboratorio.

La complejidad del manejo del LES demanda de un abordaje multidisciplinar, el desarrollo de nuevos fármacos y la necesidad de actualizar la base científica en la que se basan las recomendaciones, ha dado lugar a la reciente publicación de una nueva GPC sobre el LES (GPC-LES) por el Ministerio de Sanidad.

2. OBJETIVO

Conocer los criterios útiles para el estudio del LES en el laboratorio clínico, disminuir la variabilidad de criterios en la práctica clínica en cuanto a los marcadores serológicos del LES, tanto en lo relativo a sus aspectos diagnósticos, pronósticos y de seguimiento.

3. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LES

3.1. Definición

El LES se define como una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune, de etiología desconocida en la que hay daño celular y tisular producido por autoanticuerpos y que cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

3.2. Criterios diagnósticos y de clasificación

Los criterios de clasificación más utilizados para el lupus eritematoso sistémico (LES) son los desarrollados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982. En la revisión de estos criterios, realizada en 1997, se suprimió el ítem "células LE-positivas" y se añadieron los anticuerpos anticardiolipina a los trastornos inmunológicos. A diferencia de los criterios originales, la modificación de 1997 no ha sido validada.

Los criterios clásicos de clasificación del LES de la ACR 1982-1997 incluyen posibles duplicidades de manifestaciones cutáneas altamente correlacionadas (como la fotosensibilidad y el exantema malar), omiten algunas manifestaciones neurológicas y los nuevos métodos de cuantificación de proteínas en orina y permiten la clasificación como LES en ausencia de criterios inmunológicos. Estas limitaciones llevaron al grupo "Systemic Lupus International Collaborating Clinics" (SLICC) a desarrollar unos nuevos criterios de clasificación para el LES, que se publicaron en 2012 (Tabla 1).

Los criterios SLICC tienen una sensibilidad y especificidad del 94 y 92 %, respectivamente, y son más consistentes con el espectro clínico del LES y los nuevos conocimientos sobre su patogenia. Los síntomas de la enfermedad se pueden clasificar en generales (fiebre, cansancio, anorexia y pérdida de peso) y específicos de la enfermedad cuando aparecen los brotes de la enfermedad lúpica. A continuación se indican las principales manifestaciones asociadas a la enfermedad:

- a) **Manifestaciones cutáneas:** rash malar en "alas de mariposa", rash maculopapular, alopecia (parcial e irregular), fenómeno de Raynaud, eritema multiforme.
- b) **Manifestaciones musculoesqueléticas:** mialgias, artralgiás, artritis (normalmente no erosiva).
- c) **Manifestaciones hematológicas:** anemia normocítica-normocrómica, leucopenia y/o linfopenia, anemia hemolítica, test de Coombs positivo, trombocitopenia, síndrome antifosfolípido.
- d) **Manifestaciones cardiopulmonares:** pleuritis y derrame pleural, neumonitis lúpica, pericarditis.
- e) **Manifestaciones renales:** nefritis con edema, proteinuria, hematuria, presencia de cilindros en orina.
- f) **Manifestaciones gastrointestinales:** náuseas, diarrea, vómitos, vasculitis intestinal.
- g) **Manifestaciones oculares:** conjuntivitis, epiescleritis, síndrome seco, uveítis.

h) Manifestaciones del sistema nervioso: disfunción cognitiva, alteraciones del ánimo, migraña.

En la actualidad, el diagnóstico de un paciente con LES se basa en los criterios de clasificación del SLICC (Tabla 1) que constan de 11 criterios clínicos y 6 criterios inmunológicos. Para que un paciente sea clasificado como LES ha de cumplir al menos 4 criterios (incluyendo al menos un criterio clínico y uno inmunológico) o presentar una nefropatía lúpica en biopsia renal con presencia de ANA o anti-dsDNA positivos.

La aplicación de los criterios de clasificación de LES del SLICC (2012) han demostrado ser más sensibles que los criterios anteriores del ACR del año 1997 en la práctica clínica. Dichos criterios SLICC permiten clasificar a pacientes que presentan un LES de manera precoz.

CRITERIOS CLÍNICOS	
1	Lupus cutáneo agudo , incluyendo eritema malar, lupus bulloso, variante de necrólisis epidérmica tóxica, eritema maculopapular y eritema fotosensible, todo ello en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo
2	Lupus cutáneo crónico , incluyendo eritema discoide clásico, localizado, generalizado, lupus verrucoso hipertrófico, paniculitis lúpica, lupus de mucosas, lupus tumidus, chillblains lupus y lupus discoide/liquen plano overlap
3	Úlceras orales (paladar, bucal, lengua) o úlceras nasales (en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de Behçet, infecciones por herpesvirus, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comidas ácidas)
4	Alopecia no cicatricial , en ausencia de otras causas, como alopecia areata, fármacos, ferropenia o alopecia androgénica
5	Sinovitis que afecta a dos o más articulaciones
6	Serositis en forma de: <ul style="list-style-type: none"> - Pleuritis típica durante más de un día, o derrame pleural, o roce pleural - Pericarditis típica, o derrame pericárdico, o roce pericárdico, o pericarditis por electrocardiograma En ausencia de otras causas como infecciones, uremia o síndrome de Dressler.
7	Renal: cociente proteína/creatinina (o proteinuria de 24 horas) de más de 500 mg/24 horas, o cilindros celulares hemáticos
8	Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas, como vasculitis), mielitis, neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas, como vasculitis, infección y diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causas tóxicas/metabólicas, uremia, fármacos)
9	Anemia hemolítica
10	Leucopenia ($\leq 4.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas, como síndrome de Felty, fármacos, hipertensión portal o Linfopenia ($\leq 1.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas, como corticosteroides, fármacos e infección
11	Trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión, en ausencia de otras causas, como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica-trombótica)

CRITERIOS INMUNOLÓGICOS	
1	ANA positivos
2	Anti-dsDNA positivos (o \geq dos veces el rango de referencia, si son determinados por la prueba de Elisa)
3	Anti-Sm positivos
4	Anticuerpos antifosfolípidos positivos: anticoagulante lúpico presente, títulos medios-altos de anticuerpos anticardiolipina (isotipos IgA, IgG, o IgM) o positividad para anti- β 2 -glicoproteína I (isotipos IgA, IgG, o IgM)
5	Hipocomplementemia (C3, C4, CH50)
6	Prueba de Coombs directa positiva, en ausencia de anemia hemolítica

Tabla 1: Criterios de clasificación de LES propuestos por el SLICC en el año 2012.

4. MARCADORES DEL LABORATORIO EN EL ESTUDIO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Las GPC como herramientas para evaluar la enfermedad en la práctica clínica habitual, valoran no solo los aspectos clínicos, sino también, los metodológicos y el criterio básico para la recomendación es la utilidad diagnóstica. En la actualidad, existen nuevas tecnologías basadas en la citometría de flujo y las micromatrices de antígenos que permiten la determinación simultánea de un gran número de autoanticuerpos en una misma muestra; sin embargo, en las GPC publicadas se hace referencia únicamente a los ANA determinados por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y enzimoimmunoanálisis (EIA), y los comités de expertos no se han definido con respecto a otras metodologías.

4.1. Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico. Detección precoz

Para el diagnóstico precoz no se recomienda el cribado del LES en la población general asintomática. La determinación de los ANA (anti-dsDNA, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm, anti-RNP) y antifosfolípidos se realizará tan solo en aquellos individuos con sintomatología sugestiva de LES, con el fin de detectar formas tempranas y menos graves de la enfermedad. Hay que tener presente el LES en diagnóstico diferencial en aquellas mujeres menores de 50 años que debutan con artritis o bien artralgias asociadas a lesiones cutáneas, fotosensibilidad, Raynaud o síntomas sistémicos, especialmente si existen alteraciones hematológicas (citopenias) o del sedimento urinario. En estos casos, está indicada la determinación de los ANA y, en su caso, los anticuerpos específicos.

4.2. Confirmación diagnóstica de LES

En general, no se recomienda realizar la prueba de ANA si no existen, al menos, dos manifestaciones clínicas sugestivas de LES. El método de elección que se recomienda para la

detección de los ANA en el diagnóstico del LES es la IFI por su elevada sensibilidad, preferentemente sobre sustrato celular epitelial humano HEP-2.

En el caso de utilizar un método ELISA para la detección de ANA, con la técnica convencional o basada en microesferas antigénicas, debe presentar una probada sensibilidad similar o superior a la IFI y el resultado positivo se deberá confirmar siempre mediante IFI.

El informe de los resultado de la prueba de los ANA debe incluir la técnica de detección utilizada, el título de dilución positivo o concentración de autoanticuerpos en UI/mL, junto con el porcentaje de individuos sanos o sin enfermedades asociadas a ANA que presentan el mismo título en la población de referencia, así como, la identificación de los patrones de fluorescencia nucleares, citoplasmáticos y/o mitóticos observados.

Los títulos de ANA detectados mediante la IFI por debajo de 1:80 deben considerarse negativos y se considera clínicamente relevante un título de ANA igual o superior a 1:160 en la población de nuestro medio. En personas con síntomas o signos relacionados con el LES y prueba de ANA positiva se realizará la confirmación diagnóstica mediante la detección de autoanticuerpos específicos anti-dsDNA de alta afinidad tipo IgG, mediante IFI con sustrato de *Crithidia luciliae*, y los anticuerpos anti-ENA, principalmente los anticuerpos anti-Sm para la confirmación del diagnóstico de LES.

Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, es necesario valorar el patrón de fluorescencia que se observa en la detección de los ANA por IFI ya que nos aporta información útil adicional.

En **Atención Especializada** (Consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Consultas de Reumatología, Medicina Interna, etc.) el laboratorio responde a la solicitud de ANA con la realización de la IFI. Ante un resultado positivo de la IFI, se procede a realizar el estudio de ENA y la determinación de anti-dsDNA. Un cribado positivo de ENA da lugar a la cuantificación individual de los anticuerpos (SSA/Ro, SSB/La, RNP, Sm, Jo-1, Scl-70, etc.). En **Atención Primaria** y debido al alto número de peticiones de ANA, se atenderá la solicitud por IFI cuando se justifique la misma al laboratorio con criterios clínicos o en el caso de que el ANA ELISA sea positivo según se indica en la propuesta de protocolo de trabajo. (Figura 1).

4.3. Pruebas de valoración tras el diagnóstico

Para valorar la actividad del LES, se realizará la determinación de anticuerpos anti-dsDNA y los niveles de complemento C3 y C4 y no se recomienda la determinación aislada ni la monitorización de niveles de anticuerpos anti-Sm ni anti-RNP para valorar la actividad global o el riesgo de nefropatía del LES. La determinación de anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La se realizará en todas las mujeres con LES antes de planificar el embarazo o tan pronto se reconozca un embarazo no planificado.

Por su valor predictivo de trombosis y complicaciones obstétricas, está indicado realizar la determinación periódica de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti- β_2 -glicoproteína-I.

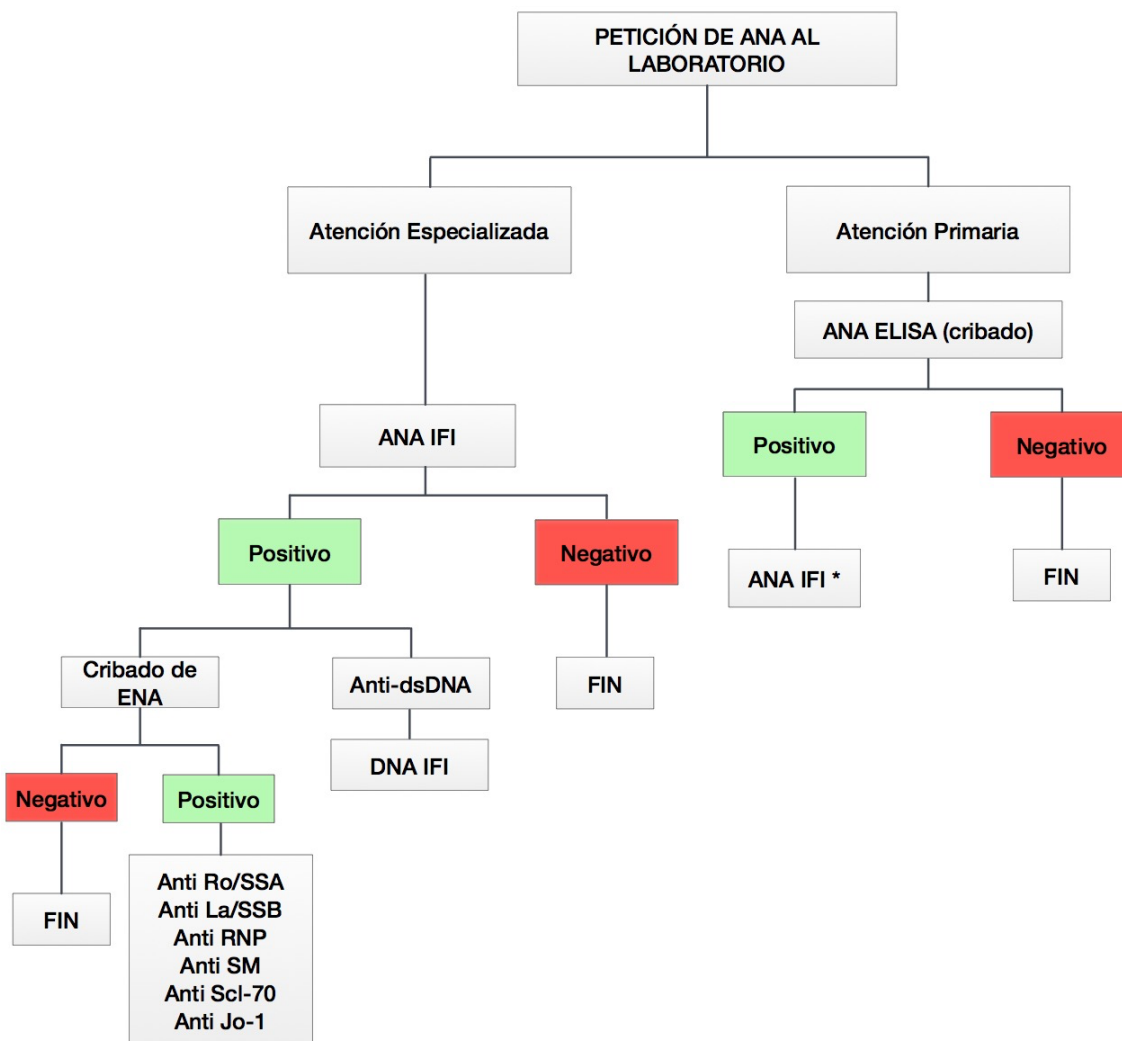


Figura 1: Protocolo de trabajo en el laboratorio ante la solicitud de ANA según proceda de atención primaria o atención especializada. *Se procederá como en el caso de Atención Especializada.

4.4. Otros marcadores bioquímicos en el estudio de pacientes con LES

En el momento del diagnóstico del LES y en las visitas sucesivas se realizará la determinación de un hemograma de forma rutinaria para valorar la existencia de anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia y con el fin de predecir la posible presencia o evolución de la nefropatía lúpica, se estudiará el sedimento urinario, y se cuantificará el cociente proteína/ creatinina en muestra orina de primera hora de la mañana, proteinuria en orina de 24 horas y creatinina sérica.

4.5. Estudio y seguimiento de la Nefritis lúpica

La afectación renal sucede aproximadamente en el 60 % de los pacientes con SLE, en particular en mujeres en la tercera década de la vida. Constituye el principal factor de morbilidad y mortalidad, y es la primera causa de enfermedad sistémica con afectación renal secundaria.

El Documento de Consenso elaborado en 2012, entre tres Sociedades Científicas: Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), y la Sociedad Española de Nefrología (SEN) recomienda la clasificación de la nefritis lúpica (NL) en seis clases que van desde la NL mesangial mínima a la esclerosis que fueron definidas en 2003 por la International Society of Nephrology y Renal Pathology Society (IS-NIRPS). La clasificación correlaciona bien con los datos clínicos y analíticos presentes en la NL.

La presencia de proteinuria es la manifestación más constante y alcanza casi a la totalidad de los pacientes con NL, el consenso recomienda su estudio en orina de 24 horas. Se considera válido el cociente proteínas/creatinina en la primera orina de la mañana, sobre todo para monitorizar la evolución de la proteinuria.

La Hipertensión arterial (HTA) persistente es frecuente en la nefritis severa y junto con la elevación de la creatinina sérica, la anemia y el descenso del complemento forma parte del cuadro clínico. La observación de un sedimento activo con cilindros hemáticos, es un marcador de daño inflamatorio renal. El hallazgo aislado de hematuria macroscópica es muy poco común y debe diferenciarse de tumores de la vía urinaria o de infección urinaria por lo que debe realizarse al menos en el estudio inicial un cultivo de orina.

La indicación de Biopsia renal debe realizarse con precocidad en todos los pacientes con LES y evidencia de afectación renal, ya que su retraso se asocia a peor pronóstico. Es obligada según el documento de consenso en todos los pacientes con LES que presenten datos clínicos o analíticos de compromiso renal:

- Proteinuria confirmada $\geq 0,5$ g orina 24 h. ó cociente proteínas/creatinina $\geq 0,5$ g orina en muestra matutina.
- Sedimento activo (microhematuria, leucocituria, cilindruria)
- Deterioro inexplicado de la función renal.

Si no existe indicación para realizar la biopsia es obligado realizar un seguimiento clínico y analítico cada seis meses o cada tres en caso de presentarse hipocomplementemia o elevación persistente de anti ds-DNA.

En las siguientes tablas se especifica el seguimiento analítico (Tabla 2) y el estudio inmunológico (Tabla 3) de los pacientes con NL.

Los marcadores serológicos propuestos para monitorizar la actividad inmunológica de la NL son: Ac anti dsDNA, C3 y C4. Los Ac anti C1q aunque son de probada utilidad para el seguimiento de estos pacientes, no están al alcance de todos los laboratorios.

Seguimiento analítico de pacientes con Nefrítis Lúpica													
	Inicial	1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	21	24
Hemograma	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cogulación básica	x												x
Glucosa	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Creatinina y filtrado glomerular	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Albúmina	x	x	x	x			x	x	x		x		x
Perfil lipídico	x			x			x	x	x		x		x
25(OH)D3	x						x		x				x
PTH	x								x				x
TSH	x												
Proteinuria 24h ó cociente PR/Cr orina	x								x				x
Sedimento urinario	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cultivo de orina	x												

Tabla 2: Seguimiento analítico en meses de los pacientes con nefritis lúpica. Modificado de Nefrología 2012;32(supl.1):1-35.

Estudio Inmunológico en Nefrítis Lúpica												
	Inicial	1	2	3	6	9	12	15	18	21	24	
Ac anti-ADNn	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Ac anti-Ro (SSA)	x						x				x	
Ac anti-LA (SSB)	x						x				x	
Ac anti-RNP	x						x				x	
FR	x						x				x	
Ac anti-SM	x						x				x	
Ac anti-C1Q	x						x				x	
Anticoagulante Lúpico	x						x				x	
aCL y anti B2GPI (IgG e IgM)	x						x				x	
Inmunoglobulinas	x						x				x	
Complemento(C3-C4)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

Tabla 3: Seguimiento Inmunológico en la Nefritis lúpica. Modificado de Nefrología 2012;32(supl.1):1-35.

5. UTILIDAD CLÍNICA DE LOS AUTOANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL LES

Entre los criterios diagnósticos del LES propuestos por el ACR se incluyen la positividad de determinados autoanticuerpos cuya relevancia clínica es variable, como son los ANA en ausencia de fármacos que los induzcan, anticuerpos anti-dsDNA, anti Sm y los antifosfolípidos.

Debe determinarse la presencia de ANA como estudio inicial en todo paciente con enfermedad multisistémica sugestiva de LES como cribado. Los ANA son muy sensibles (98 %) en pacientes con LES, sin embargo existe un 3 % de enfermos con LES y ANA negativos (sensibilidad 93 %, especificidad 57 %). El posterior estudio de las diferentes especificidades ayudará a una mayor aproximación de la enfermedad. El valor predictivo negativo es mayor del 99 % por lo que un resultado negativo prácticamente descarta la existencia de la enfermedad. Sin embargo, el valor predictivo positivo para la detección de LES en poblaciones no seleccionadas es bajo (30 % - 40 %), esto supone que dos tercios de los pacientes con ANA positivos no padecen LES, por lo que no se recomienda el cribado del LES en la población general asintomática. Los ANA aparecen a títulos bajos en enfermedades no autoinmunes y en ausencia de enfermedad detectable, aumentando su frecuencia con la edad.

La aparición de determinados autoanticuerpos como anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-U1RNP y antifosfolípidos puede preceder al debut clínico y al diagnóstico de confirmación del LES entre 0,5 y seis años. Se proseguirá en la cascada de confirmación diagnóstica, a través de la detección de estos autoanticuerpos específicos. Se sugiere la determinación precoz de estos autoanticuerpos en individuos con sintomatología sugestiva de LES, de cara a detectar formas tempranas y menos graves de la enfermedad.

5.1 Anticuerpos anti-dsDNA

Un título elevado de anticuerpos anti-dsDNA en personas con clínica sugerente y cribado de anticuerpos antinucleares positivo debe hacer pensar el LES considerar como primera opción diagnóstica, ya que en pacientes ANA negativos la positividad de los anticuerpos anti-dsDNA es del 1 %.

Los anticuerpos anti-dsDNA existen de baja y alta avidéz, estos últimos solo están presentes en el LES, aunque son muy específicos, su presencia no es diagnóstica, ocasionalmente se ven en otras patologías (sensibilidad 57 %, especificidad 97 %). Estos anticuerpos no se asocian con algunas formas localizadas del lupus como el lupus cutáneo subagudo o el lupus discoide y su determinación tampoco es útil para el diagnóstico de otras patologías sistémicas.

5.2 Anticuerpos anti-Sm

La detección de anticuerpos anti-Sm es muy útil para el diagnóstico de confirmación del LES, (especificidad 98 %, sensibilidad 24 %), prácticamente no se encuentran en sujetos sanos y rara vez se identifican en pacientes con otras enfermedades reumáticas. Son muy específicos de esta enfermedad, aunque poco sensibles.

Ante unos ANA positivos si se quiere establecer el diagnóstico diferencial entre el LES y otras conectivopatías se recomienda la determinación de los anticuerpos anti-Sm, incluidos en los criterios diagnósticos del LES.

5.3 Anticuerpos anti-nucleosomas

Los anticuerpos anti-nucleosomas (sensibilidad 61 %, especificidad 94 %) pueden preceder al desarrollo de otros anticuerpos antinucleares en el LES y juegan un papel importante en la patogénesis y desarrollo de la glomerulonefritis. La probabilidad de tener un LES con el diagnóstico de anticuerpos anti-nucleosomas positivos es 41 veces mayor que con estos negativos, siendo mayor que para los anticuerpos anti-dsDNA en los que la probabilidad es 28 veces superior.

5.4. Anticuerpos anti-proteínas ribosomales (anti-RiboP)

Algunos estudios asocian su presencia con las formas del LES a edades más tempranas. Los anticuerpos anti-RiboP son altamente específicos del LES aunque poco prevalentes 6 – 46 %. Son más frecuentes en la raza oriental que en caucásicos. No suelen detectarse aislados, se suelen asociar fundamentalmente a los anticuerpos anti-dsDNA, anti-Sm y anticardiolipina, aunque se puede deber en parte, a la reactividad cruzada entre ellos.

5.5. Anticuerpos antifosfolípidos

La presencia de estos anticuerpos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anti- β_2 glicoproteína I) en pacientes con LES, eleva el riesgo de eventos tromboticos arteriales y venoso. Constituyen criterios diagnósticos del LES. En embarazadas su presencia puede dar lugar a abortos de repetición, muertes fetales, complicaciones del embarazo, livedo reticularis y trombocitopenia.

5.6. Anticuerpos anti-RNP

Los anticuerpos anti-RNP están presentes en un 30 – 40 % de las personas con LES, son más frecuentes en afroamericanos y afrocaribeños. No son específicos del LES (sensibilidad 27 %, especificidad 82 %), pueden estar presentes en otras conectivopatías y constituyen criterio diagnóstico de Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). No se recomienda su determinación con fines diagnósticos.

5.7. Anticuerpos anti-histona

Si se sospecha un LES inducido por fármacos se recomienda la determinación aislada de anticuerpos anti histonas, con una prevalencia entorno el 97 %. Carecen de utilidad en el diagnóstico de LES con una prevalencia del 35 – 70 % se detectan también en artritis reumatoide, esclerodermia otras EAS y hasta en un 5 % de individuos sanos.

5.8. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB

Los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB no son específicos del LES del adulto, (prevalencia 35 – 50 %) por lo que tienen escasa utilidad diagnóstica en esta enfermedad. Por el contrario, se encuentran en el 90 % de los pacientes con Síndrome de Sjogren y alrededor del 60 % de los pacientes con Lupus cutáneo subagudo. También los podemos encontrar en pacientes con Artritis Reumatoide y con Polimiositis.

Los anticuerpos anti-Ro/SSA son los primeros en producirse en el LES, apareciendo casi 3 años antes de los síntomas. En el momento del diagnóstico, los anticuerpos anti Ro/SSA son más frecuentes en mujeres. Los anticuerpos anti-La/SSB raramente se detectan sin anti-Ro/SSA. Se asocian a un menor riesgo de nefropatía.

5.9. Otros anticuerpos en LES

Otros anticuerpos que podemos encontrar en los pacientes con LES son los anticuerpos anti_PCNA, anti-Ku y anti-C1q:

- a) Anticuerpos anti-PCNA (Antígeno celular de células en proliferación): muy poco prevalente (2 – 10 %). Presente también en otras patologías.
- b) Anticuerpos anti-Ku: suele ser el cribado de ANA negativo. No sirven para el diagnóstico, son poco prevalentes (19-39 %) y están presentes en otras EAS (Síndromes de superposición, dermatomiositis y polimiositis, esclerosis sistémica, etc.).
- c) Anticuerpos anti-C1q: se consideran útiles para el diagnóstico de la nefropatía lúpica y su seguimiento. Aunque no suelen determinarse de rutina, son muy específicos de actividad renal y tienen una prevalencia entre 40 – 60 %. No obstante pueden aparecer en otras patologías autoinmunes e incluso en personas sanas, lo que se incrementa con la edad. Su implicación en la progresión de la NL ha sido reconocida desde hace tiempo, no obstante el mecanismo de dicho papel patogénico no está aclarado, aunque se conoce su papel en el incremento de la activación del complemento. La presencia de Ac anti C1q tiene valor predictivo de mal pronóstico ya que se asocia a un curso acelerado de la NL sobre todo en las formas proliferativas de la misma, y cuando se producen depósitos de Ac anti C1q junto con los Ac anti ADNn. El depósito de IC provoca además la activación de la cascada del complemento.

En la Tabla 4 se resumen todos los autoanticuerpos que podemos encontrar en los pacientes con LES mientras que en la tabla 5 se resumen los fenotipos clínicos asociados a los principales autoanticuerpos en LES.

6. UTILIDAD CLÍNICA DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LA MONITORIZACIÓN Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

6.1. Monitorización de pacientes con LES

En el protocolo de seguimiento de los pacientes con LES se sugiere monitorizar la actividad de la enfermedad, el daño orgánico y la toxicidad del tratamiento farmacológico si se produjera.

Si el enfermo de LES está en remisión clínica y analítica, se sugiere un seguimiento cada 6 - 12 meses, sin embargo si existe actividad analítica se aconseja cada 3 – 4 meses por lo menos durante los dos primeros años. Si la enfermedad es activa, los seguimientos serán variables dependiendo de la situación clínica. No se recomienda la determinación repetida de anticuerpos antinucleares, anti-ENA y anticuerpos antifosfolípidos.

AUTOANTICUERPOS	ASOCIACIÓN CLÍNICA	COMENTARIOS
Anti-dsDNA	Asociación con nefritis Marcador de actividad	Criterio Diagnóstico Especificidad alta
Anti-Sm	No relacionado con actividad	Criterio Diagnóstico Específico
Anti-nucleosomas	LES, Esclerodermia, EMTC	Marcador de actividad y nefritis
Anti-RiboP	Psicosis y depresión	Marcador de Actividad
Antifosfolípidos	Trombosis Abortos repetición	Criterios Diagnósticos
Anti-RNP	Criterio Diagnóstico EMTC Fenómeno de Raynaud	Inespecífico Asociado a Sm
Anti-histonas	Lupus inducido por fármacos Nefritis	Poco específico en LES
Anti-SSA/Ro	Lupus subagudo cutáneo Lupus neonatal. Bloqueo auriculoventricular completo. Lupus ANA negativos	Fotosensibilidad Afectación pulmonar intersticial
Anti-SSB/La	Baja prevalencia	Asociado a Anti SSA/Ro (50% casos)
Otros anticuerpos: Anti-PCNA Anti-Ku Anti-C1q	LES LES y EMTC Nefritis	Poco prevalente Seguimiento Correlación con la actividad

Tabla 4: Principales autoanticuerpos en el LES.

AUTOANTICUERPOS	FENOTIPO CLÍNICO
Anti-dsDNA	Lupus neonatal Enfermedad renal
Anti-Sm	Enfermedad renal
Antifosfolípidos	Trombosis venosa y arterial Abortos de repetición
Anti-SSA/Ro	Enfermedad cutánea y renal
Anti-histonas	Artritis

Tabla 5: Asociación entre autoanticuerpos y fenotipos clínicos en el LES.

Es aconsejable la determinación periódica de los niveles de 25 (OH) vitamina D en las personas con LES, sobre todo en caso de la presencia de factores de riesgo de fractura osteoporótica.

Como factores predictivos de brote o de un aumento de actividad de la enfermedad se realizarán las determinaciones periódicas de C3, C4 y anti-dsDNA en el seguimiento de los pacientes con LES, particularmente en aquellos con afectación renal. Aunque los anticuerpos anti C1q y anti-nucleosomas probablemente sean más sensibles y específicos como marcadores de nefritis lúpica, la falta de estandarización actual desaconseja su uso rutinario con este propósito.

ANTICUERPOS ANTI-dsDNA EN LA EVOLUCIÓN DEL LES
Los títulos altos correlacionan con la actividad de la enfermedad, nefropatía y afectación del SNC.
Pueden predecir exacerbaciones de la enfermedad.
Los títulos disminuyen con el tratamiento inmunosupresor.

Tabla 6: Anticuerpos anti-dsDNA en la evolución del LES.

6.2. Lupus Neuropsiquiátrico

No existe ninguna determinación de autoanticuerpos que permita realizar un diagnóstico de confirmación del LES neuropsiquiátrico. El diagnóstico continúa siendo de exclusión y fundamentalmente clínico. No obstante, la determinación de autoanticuerpos séricos o en líquido cefalorraquídeo podría apoyar la presunción clínica de LES neuropsiquiátrico (tabla 7).

AUTOANTICUERPOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Antifosfolípidos (aCL y aB2-G1) a títulos moderados y/o altos.	Accidentes cerebrovasculares, mielitis Crisis epilépticas, deterioro cognitivo
Anti-RiboP	Psicosis, Depresión Mononeuritis múltiple
Anti-NMO o anti-aquaporina 4	Neuromielitis Óptica
Anti-histonas	50% Lupus Neuropsiquiátrico
Anti-MAP-2	Ac antineuronales contra la proteína asociada a los microtúbulos 2.
Anticuerpo contra el receptor del glutamato	LES Neuropsiquiátrico Difuso
Anti-gangliosido (aGM1):	Polineuropatía motora

Tabla 7: Autoanticuerpos en el Lupus Neuropsiquiátrico.

6.3. Lupus y gestación

Ante una mujer con LES, los expertos recomiendan la planificación del embarazo. Las madres con LES y anticuerpos anti-Ro/SSA positivos que atraviesan la barrera materno fetal, tienen un riesgo entorno al 2 % que sus hijos sufran bloqueo cardíaco completo congénito, se recomienda la monitorización regular del corazón fetal con cálculo del intervalo PR entre la semana 16 y 34 de acuerdo al clínico y manifestaciones de LES. Se recomienda la determinación periódica combinada de anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico y anticuerpos anti β_2 -glicoproteína I, para determinar su positividad o persistencia por su valor predictivo en fenómenos tromboticos y complicaciones obstétricas.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al.** International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as antinuclear. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):17-23
- **Alarcon-Torres I, Gonzalez-Rodriguez C, Jimenez-Jimenez J, Fernandez-Suarez A, Alsina-Donadeu M.** Actualización en el manejo de los anticuerpos antinucleares en las enfermedades autoinmunes sistémicas. 2014.
- Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología* 2012; 32(suppl.1):1-35.
- Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica *Nefrología* 2012;32(suppl.1):1-35.
- **Font J.** Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. Elsevier; 2004 Feb 1;33(4):217–30.
- **Gatto Mariele, Laccarino Luca, Ghirardello Anna, Punzi Leonardo, Doria Andrea*** Clinical and pathologic considerations of the qualitative and quantitative aspects of lupus nephritogenic autoantibodies: A comprehensive review Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Padova, Via Giustiniani 2, 35123 Padova, Italy *Journal of Autoimmunity* xxx (2016) 1-11. Article in press. *Journal of Autoimmunity*
- **Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al.** *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology (SLICC/ACR) SLE Damage Index (SDI)*. The development and initial validation of the *SLICC/ACR*. Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-9.
- Guía de practica clinica sobre Lupus eritematoso sistémico, Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
- **Hanly JG, Su L, Farewell V, Fritzler MJ.** Comparison between multiplex assays for autoantibody detection in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Methods* 2010; 358:75-80.
- **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- **Inés L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC, et al.** Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Aug;67(8):1180–5.

KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney international supplements .volume 2 | issue 2 | JUNE 2012

- **Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al.** Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677–86.

- **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277

- **Yung Susan and Chan Tak Mao.** Mechanisms of kidney injury in lupus nephritis – the role of anti-dsDNA antibodies *Frontiers in Immunology* .15 September 2015 doi: 10.3389/fimmu.2015.00475

8. ENLACES DE INTERÉS

<http://www.rheumatology.org/publications/classification/index.asp?aud=mem>

<http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines>

<http://www.medicalcriteria.com/es/criterios/les.htm>

<http://www.institutferran.org/lupus.htm>

<http://www.registrolesaf.com/?op=3>

ANEXO I

Abreviaturas

aB2-G1	anticuerpos anti-B2 glicoproteína I
acL	anticuerpos anti-cardiolipinas
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
aGM1	anticuerpos anti gangliosido
ANA	anticuerpos anti-nucleares
anti-dsDNA	anticuerpos contra DNA nativo de doble cadena
anti-MAP2	anticuerpos anti-proteína 2 asociada a microtúbulos
anti-NMO	anticuerpos anti-aquaporina 4
anti-PCNA	anticuerpos anti-núcleos de células en proliferación
anti-RiboP	anticuerpos anti-proteínas ribosomales
anti-RNP	anticuerpos anti-ribonucleoproteínas
EAS	enfermedades autoinmunes sistémicas

EIA	enzimoinmunoanálisis
EMTC	Enfermedad mixta del tejido conectivo
ENA	antígenos nucleares extraíbles
GPC	Guías de práctica clínica
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
NL	Nefritis Lúpica
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
SNC	sistema nervioso central

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Noviembre 2016 (recibido para publicación Mayo 2016).