

NEFRITIS LÚPICA: MULTIPLICIDAD SOBRE LA MESADA

Informe final

Alumna: Marilen Deltin
Directora: Graciela Svibel de
Mizdraji



ÍNDICE

SIGLAS.....	2
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS	5
FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	6
Diagnóstico y laboratorio en el lupus eritematoso sistémico	10
1. Anticuerpos anti núcleo-citoplasmáticos (FAN / ANA: factor antinuclear / anticuerpos anti-nucleares)	10
2. Anticuerpos anti-DNAds (aDNAds).....	13
3. C3 y C4	15
4. Anticuerpos antifosfolipídicos (aPL)	17
5. Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (aCCP3)	22
6. Antígenos Nucleares Extraíbles (ENA).....	23
7. Análisis de orina completa y proteinuria	25
8. Proteína C reactiva (PCR).....	28
9. Velocidad de sedimentación globular (VSG)	30
MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIÓN.....	39
REFERENCIAS	40
ANEXOS.....	43

SIGLAS

Sigla / Acrónimo	Significado en inglés	Significado en español
aPCR		Anticuerpos anti-proteína C reactiva
aRNP		Anticuerpo anti-ribonucleoproteína
a β_2 Gpl		Anticuerpo anti- β_2 glucoproteína
ANA		Anticuerpos anti núcleo-citoplasmáticos
aDNAds		Anticuerpos anti-ADN de cadena doble
aENA	Anti-extractable nuclear antigen antibodies	Anticuerpos anti-antígeno nucleares extraíbles
aCL		Anticuerpos anti-cardiolipina
aPL		Anticuerpos anti-fosfolípidos
aCCP3		Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado
aCarP		Anticuerpos anti-proteínas carbamiladas
aSm		Anticuerpos anti-Smith
aSSA/Ro	anti-Sjögren's syndrome related antigen A	Anticuerpos anti-SSA/Ro
aSSB/La	anti-Sjögren's syndrome related antigen B	Anticuerpos anti-SSB/La
AR		Artritis reumatoide
ELISA	Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
ERA-EDTA	European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association	Asociación Europea Renal - Asociación Europea de Diálisis y Trasplante
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología
CD		Célula Dendrítica
células LE		Células del lupus
ACR	American College of Rheumatology	Colegio americano de reumatología
SAP	Serum amyloid P component	Componente P amiloide sérico
dRVVT	Dilute Russell's viper venom time	Dilución del tiempo de veneno de

		víbora de Russell
EMTC		Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo
ERC		Enfermedad renal crónica
ERT		Enfermedad renal terminal
EAS		Enfermedades autoinmunes sistémicas
ES		Esclerosis Sistémica
Ed		Especificidad Diagnóstica
TNF	Tumor necrosis factor	Factor de necrosis tumoral
FR		Factor reumatoideo
FN		Falsos negativos
FP		Falsos positivos
GNRP		Glomerulonefritis rápidamente progresiva
GNC		Glomerulopatía crónica
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics	Grupo de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico
HAI		Hepatitis Autoinmune
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index	Índice de actividad del Lupus Eritematoso Sistémico
IRA		Injuria renal aguda
IFI		Inmunofluorescencia indirecta
IFG		Intensidad de filtración glomerular
IFN		Interferón
IL		Interleucina
LES		Lupus eritematoso sistémico
NKF	National Kidney Foundation	Fundación nacional del riñón
NPSLE	Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus	Lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico
GBM	Glomerular Basement Membrane	Membrana Basal Glomerular

MI		Miopatías Inflamatorias
NL		Nefritis lúpica
PTX-3		Pentraxina-3
HSP90	Heat shock protein-90	Proteína de choque térmico-90
TLR	Toll like Receptor	Receptor tipo Toll
PRRs	Pattern Recognition Receptors	Receptores de reconocimiento de patrones
Sd		Sensibilidad Diagnóstica
SAF		Síndrome antifosfolipídico
SSj		Síndrome de Sjögren
SNA		Síndrome nefrítico agudo
SNO		Síndrome nefrítico
SNC		Sistema nervioso central
SRE		Sistema Reticuloendotelial
ISN/RPS	International Society of Nephrology - Renal Pathology Society	Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal
KCT	Kaolin clotting time	Tiempo de coagulación de caolín
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time	Tiempo de tromboplastina parcial activada
VPPN		Valor Predictivo de la Prueba Negativa
VPPP		Valor Predictivo de la Prueba Positiva
VN		Verdaderos negativos
VP		Verdaderos positivos

Nefritis lúpica: multiplicidad sobre la mesada

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son un grupo de patologías crónicas en las que factores genéticos, ambientales y hormonales contribuyen a su aparición. La mayoría de las enfermedades reumatológicas se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos y reactantes de fase aguda, los que están implicados en la inmunopatogenia, mediante la producción de daño directo a nivel sistémico. En este marco la selección oportuna y conveniente de biomarcadores permite arribar no solo a la confirmación diagnóstica y clasificación de las enfermedades autoinmunes, sino también predecir brotes, detectar actividad y estimar severidad, resultando así en una mejora de la calidad de vida de los pacientes y disminución de su morbimortalidad.

OBJETIVOS

Generales

- Profundizar el conocimiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes.
- Adquirir competencias técnicas, metodológicas, personales y participativas en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes.
- Adquirir experiencia en el abordaje interdisciplinario de pacientes con nefritis lúpica.
- Adquirir experiencia en la redacción de un informe final, siguiendo pautas preestablecidas claras y precisas.

Particulares

- Profundizar el conocimiento de lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica.
- Adquirir entrenamiento en la lectura e interpretación de las historias clínicas de los pacientes asistidos.
- Adquirir experiencia en el conocimiento de los aspectos específicos de las etapas preanalítica, analítica y postanalítica de cada biomarcador a estudiar.
- Adquirir habilidad y destreza en las distintas técnicas inmunoserológicas.
- Adquirir habilidad y destreza en el uso del microscopio de fluorescencia.
- Calcular atributos como sensibilidad diagnóstica, especificidad diagnóstica, valor predictivo de la prueba positiva y valor predictivo de la prueba negativa para los biomarcadores empleados en las muestras estudiadas y compararlos con los antecedentes encontrados en la bibliografía.

FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el arquetipo de enfermedad autoinmune que puede afectar a todos los órganos. En muchos casos, la afectación puede manifestarse por más de una forma, mientras que en otros, puede no darse ningún síntoma. Así pues, la enfermedad de dos pacientes con LES puede diferir en todas las formas posibles y esto encuentra explicación, al menos en parte, cuando se concibe al LES como lo que es, una enfermedad autoinmune compleja donde se interrelacionan factores genéticos, ambientales, inmunorreguladores, hormonales y epigenéticos. De aquí radica la importancia de la existencia de criterios clasificatorios, esenciales para la homogeneización de cohortes y la reproducibilidad de los ensayos clínicos (1, 2, 3).

Criterios de clasificación del LES

En 2019, la European League Against Rheumatism (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR) elaboraron nuevos criterios de clasificación para el LES (EULAR/ACR-2019), con una mayor sensibilidad y especificidad respecto a los anteriores criterios ACR de 1997 (ACR-1997) y las Systemic Lupus International Collaborating Clinics del 2012 (SLICC-2012) (3).

La modificación de mayor relevancia introducida por EULAR/ACR-2019 es la presencia de anticuerpos anti núcleo-citoplasmáticos (ANA) a títulos $\geq 1/80$ (medido en células HEp-2 o equivalente) como criterio indispensable, lo que implica la exclusión de aquellos pacientes con ANA persistentemente negativos (3). Aunque identificamos al LES con la presencia de ANA, muchas otras especificidades de autoanticuerpos son producidas por las células B en esta enfermedad, como los anticuerpos anti-fosfolípidos (aPL), anti-hematíes, anti-linfocitos, anti-tiroideos, anti-hemocianina, anti-proteínas del complemento y otros. Las evidencias actuales señalan que la producción de las especificidades no nucleares de autoanticuerpos puede significar la progresión de la enfermedad en la etapa preclínica (3).

Adicionalmente, se han rediseñado los criterios clínicos e inmunológicos, ahora subdivididos en 7 dominios clínicos (constitucional, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutáneos, serosos, musculoesqueléticos y renales) y 3 dominios inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidos, bajos niveles de complemento y anticuerpos específicos de LES). Se ha incluido la fiebre inexplicada como criterio clínico constitucional. Dentro de cada dominio los diferentes criterios se han ponderado con valores de 2 a 10 según su peso relativo para el diagnóstico de LES, en base a la evidencia científica disponible. Por tanto, en base a los nuevos criterios, el diagnóstico de LES requiere la positividad de ANA $\geq 1/80$, un criterio clínico y una puntuación ≥ 10 . Los cambios en la ponderación permiten clasificar de LES a pacientes que presenten como única manifestación clínica nefritis lúpica clase III-IV y ANA positivos. En cuanto a los criterios mucocutáneos, aunque un paciente presente diferentes tipos de manifestaciones cutáneas típicas de LES, únicamente puntuará la de mayor valor (tabla 1). Por lo que, de acuerdo con la nueva clasificación, no es posible clasificar a un paciente de LES basándose únicamente en hallazgos mucocutáneos (3).

Tabla 1. Criterios del LES según EULAR/ACR-2019.

(EULAR/ACR-2019)

EULAR/ACR-2019		
Criterio indispensable: ANA a títulos $\geq 1/80$		
Criterios aditivos: se requiere al menos un criterio clínico y 10 puntos o más ^a		
Dominios clínicos		Puntuación
Constitucionales Hematológicos	Fiebre inexplicada $> 38,5^{\circ}\text{C}^b$	2
	Leucopenia	3
	Trombocitopenia	4
	Anemia hemolítica	4
Neuropsiquiátricos	Delirium	2
	Psicosis	3
	Convulsiones	5
Mucocutáneos	Alopecia no cicatricial	2
	Úlceras orales	2
	Lupus cutáneo subagudo o lupus eritematoso discoide ^c	4
	Lupus cutáneo agudo ^c	6
Serosos	Efusión pericárdica o pleural	5
	Pericarditis aguda	6
Musculoesqueléticos	Enfermedad articular	6
Renales	Proteinuria $> 0,5\text{ }\mu\text{g/día}$	4
	Biopsia renal con nefritis lúpica clase II o V	8
	Biopsia renal con nefritis lúpica clase III o IV ^d	10
Dominios inmunológicos		Puntuación
Anticuerpos antifosfolipídicos	Anticardiolipina o anti- $\beta 2\text{GP1}$ o anticoagulante lúpico	2
Proteínas del complemento	Nivel bajo de C3 o C4	3
	Nivel bajo de C3 y C4	4
Anticuerpos específicos de LES	Anti-DNAs o Anti-Sm	6

ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-DNAs: *anti-double stranded DNA antibodies*; Anti-Sm: anti-Smith; Anti- $\beta 2\text{GP1}$: *anti-beta 2 glycoprotein 1*; EULAR/ACR-2019: clasificación 2019 de la *European League Against Rheumatism* y el *American College of Rheumatology* de lupus eritematoso sistémico; LES: lupus eritematoso sistémico.

^a Los criterios son acumulativos y no necesitan estar presentes simultáneamente. Dentro de cada dominio, solo se contabiliza el criterio más alto para la puntuación total.

^b La fiebre inexplicada $> 38,3^{\circ}\text{C}$ es un nuevo criterio clínico en esta clasificación.

^c Definiciones:

a. Lupus cutáneo subagudo: - Erupción cutánea anular o papuloescamosa (psoriasiforme), generalmente fotodistribuida.

- Biopsia cutánea: dermatitis vacuolar de interfase, infiltrado linfohistiocítico perivascular y/o mucinosis dérmica.

b. Lupus eritematoso discoide:

- Lesiones cutáneas eritematosas-violáceas con cicatrización atrófica, despigmentación, hiperqueratosis / taponamiento folicular que produce alopecia cicatricial en el cuero cabelludo.

- Biopsia cutánea: dermatitis vacuolar de interfase, infiltrado linfohistiocítico perivascular y / o perianexial. Se pueden observar tapones foliculares en cuero cabelludo o depósito de mucina en lesiones de larga evolución.

c. Lupus cutáneo agudo:

- Erupción malar o erupción maculopapular generalizada.

- Biopsia cutánea: dermatitis vacuolar de interfase, infiltrado linfohistiocítico perivascular, a menudo con mucina dérmica. Un infiltrado neutrofílico perivascular puede estar presente en fases tempranas

^d

Nefritis lúpica

Una de las manifestaciones visuales más frecuentes del LES (se presenta en un 50 a 60% de los pacientes) y severas es la nefritis lúpica (NL), fuente de morbilidad y mortalidad por la enfermedad renal crónica (ERC) y sus consecuencias, y/o por la toxicidad de los tratamientos (1, 2).

Diagnóstico y clasificación patológica

El pilar del diagnóstico de la NL es la biopsia renal. Las muestras de biopsias de pacientes con NL se evalúan actualmente según un sistema de clasificación estándar, la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) 2003. Este sistema de clasificación identifica seis grandes clases histológicas de NL, con base en las lesiones morfológicas, la extensión y la gravedad de la afectación, el depósito de anticuerpos, la actividad y la cronicidad (tabla 2). La evaluación histopatológica también comprende la valoración del grado de actividad y cronicidad de las lesiones glomerulares (4).

Tabla 2. Criterios de clasificación de la NL de la Sociedad Internacional de Nefrología y Patología Renal (2003).

Clase II	NL proliferativa mesangial Hipercelularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por ML con depósitos inmunes mesangiales Posiblemente algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados visibles por IF o ME pero no por ML
Clase III	NL focal* Glomerulonefritis endo o extracapilar focal, segmentaria y/o global activa o inactiva que afecta a <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales
Clase III (A)	Lesiones activas: NL proliferativa focal
Clase III (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante focal
Clase III (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares: NL esclerosante focal

Clase IV	<p>NL difusa**</p> <p>Glomerulonefritis endo o extracapilar, activa o inactiva, difusa, segmentaria o global, que afecta a $\geq 50\%$ de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en segmentaria difusa (S), cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias, y global (G) cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos afectados tienen lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión que involucra menos de la mitad del penacho glomerular. Global se define como una lesión que afecta a más de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asa de alambre pero con poca o ninguna proliferación glomerular.</p>
Clase IV-S (A) o IV-G (A)	Activo lesiones: difuso segmentario o proliferativo global NL
Clase IV-S (A/C) o IV-G (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL difusa segmentaria o global proliferativa y esclerosante
Clase IV-S (C) o IV-G (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: NL esclerosante segmentaria difusa o global
Clase V	<p>NL membranoso</p> <p>Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por ML y por IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales. Puede ocurrir en combinación con clase III o IV, en cuyo caso se diagnosticarán ambas. Muestra esclerosis avanzada.</p>
Clase VI	<p>Esclerosis avanzada NL</p> <p>$\geq 90\%$ de los glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual</p>

Leyenda

NL = nefritis lúpica

ML = microscopía de luz

IF= inmunofluorescencia

ME = microscopía electrónica

*indicar la proporción de glomérulos con lesiones activas y escleróticas

**indicar la proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide y/o semilunas celulares

Indicar y clasificar (leve, moderada, grave) la atrofia tubular, la inflamación y fibrosis intersticial, la gravedad de la arteriosclerosis u otras lesiones vasculares. Clase I excluida porque corresponde a hallazgo histológico normal en microscopía óptica

Traducido y reproducido de: Faustini F. International Society of Nephrology and Renal Pathology Society Classification Criteria of Lupus Nephritis (2004) [Internet]. Francesca Faustini; 2021. Available from: https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/47748/Thesis_Francesca_Faustini?sequence=1&isAllowed=y

Los puntos básicos de la clasificación histopatológica ISN/RPS 2003 a tener en cuenta son los siguientes: 1) la asociación entre la clasificación histológica y las características clínicas puede disociarse ya que un NL histológicamente grave puede ser clínicamente silente; 2) se cree que la progresión de la NL con infiltración de neutrófilos y proteinuria depende del depósito de anticuerpos en el riñón; y 3) las lesiones vasculares han sido ignoradas de los criterios de clasificación ISN/RPS 2003 ya que están asociadas con el síndrome de **anticuerpos antifosfolípidos** que frecuentemente se asocia con LES (5).

Diagnóstico y laboratorio en el lupus eritematoso sistémico

La mayoría de las enfermedades reumatológicas se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos y reactantes de fase aguda, los que están implicados en la inmunopatogenia, mediante la producción de daño directo a nivel sistémico. Sin embargo, para un paciente individual, una vía inmunológica puede contribuir más al proceso de la enfermedad que otra y es en este punto en donde juegan un papel importante los *biomarcadores*, estos se definen como características biológicas que pueden medirse y evaluarse objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o de respuesta a la intervención. En el caso particular del LES y la NL, los biomarcadores proporcionan una imagen no invasiva de lo que está sucediendo a nivel del tejido (lo que limita la necesidad de repetir las biopsias renales), permitiendo diagnosticar y clasificar la enfermedad como así también predecir brotes, detectar actividad y estimar severidad (6, 7).

Un biomarcador ideal de NL debería tener tantas de las siguientes propiedades: 1- ser específico para la afectación renal en pacientes con LES, 2- establecer una correlación con la actividad o el daño renal, 3- ser eficaz para el seguimiento longitudinal del estado de la enfermedad en serie, 4 – ser superior a los parámetros clínicos o de laboratorio convencionales para predecir los brotes renales que se avecinan con suficiente antelación para iniciar un tratamiento rápido y prevenir el daño renal irreversible, 5- ser capaz de medir la gravedad de la afectación renal. Ciertamente, es concebible utilizar un panel de biomarcadores genéticos, séricos, urinarios y tisulares, dado que ningún biomarcador individual puede cumplir todas estas funciones (6). A continuación, se explicará detalladamente cada uno de los biomarcadores estudiados en el presente trabajo, haciendo énfasis en su utilidad clínica, correlato inmunopatogénico y antecedentes de uso en el laboratorio de las enfermedades reumáticas autoinmunes.

1. Anticuerpos anti núcleo-citoplasmáticos (FAN / ANA: factor antinuclear / anticuerpos anti-nucleares)

La diversidad inmunológica del LES se expresa en la presencia de más de 100 autoanticuerpos distintos en los pacientes. Sin duda, el papel protagonista en la "superproducción" de autoanticuerpos en el LES le corresponde a los anticuerpos anti núcleo-citoplasmáticos (ANA). Los ANA son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes autólogos nucleares, por ejemplo: ADN de cadena doble <<DNAds>>, SSA/Ro (por sus siglas en inglés «anti-Sjögren's syndrome related antigen A»), proteínas del centrómero, del nucleosoma, también presentan reactividad por proteínas de unión al ARN que generalmente también se encuentran en el citoplasma (como aminoacil tRNA sintetasa o Jo-1), o por proteínas del aparato mitótico y de membrana (8).

La técnica gold estándar para el estudio de ANA es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEP-2: Pasada la época en que se reveló la autorreactividad nuclear por el descubrimiento de las células LE, surge la técnica de IFI para ANA iniciada en 1957. En ese entonces los substratos utilizados fueron macerados de hígado y riñón de rata,

que luego, a partir de la década de 1970, fueron sustituidos por una línea celular en monocapa de células HEp-2 de carcinoma laríngeo humano. Estas células expresan en su núcleo y en su citoplasma, en estado de reposo y en varios estados de mitosis, más de 150 antígenos frente a los cuales reaccionan los autoanticuerpos presentes en el suero, generando patrones de fluorescencia característicos, que en algunos casos permiten reconocer hacia cuál estructura molecular van dirigidos estos autoanticuerpos (por ejemplo, los anticentrómero, los antirribosomal, entre otros) (9).

Las ventajas de las células HEp-2 son: poseen antígenos humanos no encontrados en tejidos de roedores y en mayor concentración, los antígenos SSA/Ro (partículas de proteína RNA asociadas al núcleo), y centroméricos que están presentes en grandes cantidades en este sustrato. Presentan todas las fases de división celular. Poseen varios nucleolos. Tienen un citoplasma rico en fibrillas y organelas y permite el reconocimiento de más de 30 patrones nucleares y citoplasmáticos. Entonces, *los resultados de ANA-HEp-2 (inmunofluorescencia con células HEp-2) se dan de acuerdo a **patrones morfológicos distintos** y no solo con la cantidad de anticuerpos determinados por el título.* La técnica de IFI, mencionada anteriormente, se basa en la unión de los ANA presentes en el suero del paciente, con varios sustratos celulares fijados en láminas que contienen los antígenos nucleares y citoplasmáticos. Los anticuerpos reconocen antígenos localizados en el núcleo, antígenos del citoplasma o de las membranas celulares, además de proteínas nucleares no histónicas y anticuerpos órgano-específicos (9).

1.1.Utilidad clínica

Los ANA están elevados en pacientes con LES y se usan para clasificar subconjuntos particulares de NL con características clínicas similares. Por ejemplo, la detección de ANA se puede usar como prueba de detección para LES neuropsiquiátrico (NPSLE) en pacientes que presentan un primer episodio de psicosis (10). Sin embargo, la sola presencia de ANA no permite realizar el diagnóstico de ninguna entidad clínica ya que la positividad de los ANA es frecuente de hallar en múltiples entidades clínicas: LES, síndrome de Sjögren (SSj), esclerosis sistémica (ES), miopatías inflamatorias (MI), enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), hepatopatías autoinmunes (HAI), entre otras. Además, diversos trabajos han mostrado una frecuencia variable de títulos positivos de ANA en la población general. En un estudio se observó que el 31,7% de sujetos sanos tenían ANA positivos por IFI en títulos 1/40, 13,3% en títulos 1/80 y 5% en títulos 1/160 (9, 10).

Se debe tener en cuenta que los ANA tienen utilidad en el diagnóstico y no deben ser solicitados para evaluar actividad o progresión de una enfermedad autoinmune. No obstante, puede recomendarse la reiteración de los ANA en los casos donde el perfil clínico varía significativamente, que haga sospechar una superposición con otra enfermedad, o un viraje hacia otra enfermedad autoinmune diferente a la diagnosticada hasta el momento (9).

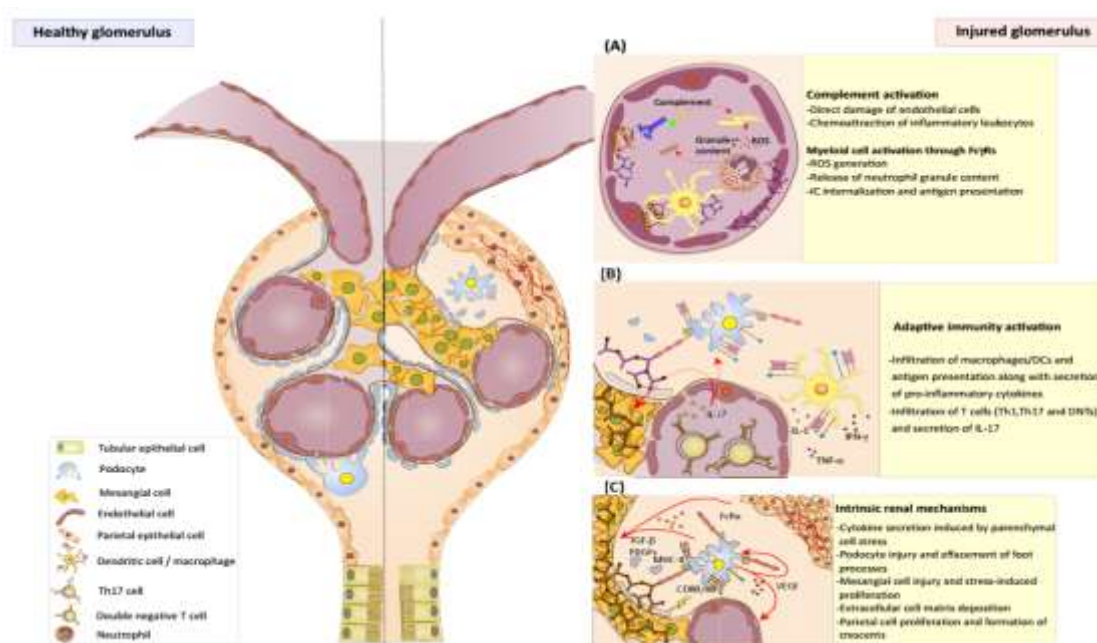
El título HEp-2 IFI proporciona una estimación semicuantitativa de la concentración de autoanticuerpos en la muestra. Esto es relevante porque los pacientes con LES suelen tener títulos de ANA de moderados a altos, mientras que los pacientes con enfermedades no autoinmunes y las personas sanas con una prueba IFI de HEp-2 positiva suelen tener títulos más bajos. Lo que es más importante, el patrón de tinción IFI proporciona información indirecta sobre la especificidad antigénica de los autoanticuerpos en la muestra. Por lo tanto, diferentes patrones de IFI HEp-2 tienen una relevancia clínica distinta. Por ejemplo, el nuclear homogéneo (AC-1) y el nuclear moteado grueso (AC-5) se observan con frecuencia en pacientes con LES, ya que estos patrones están relacionados con los autoanticuerpos asociados al LES dirigidos contra

DNAds/nucleosomas y ribonucleoproteínas (como los antígeno nucleares extraíbles), respectivamente. Por el contrario, el patrón nuclear moteado fino denso (AC-2) se observa muy raramente en pacientes con LES y se observa con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades no autoinmunes e individuos sanos con un IFI HEp-2 positivo (11).

1.2. Inmunopatogenia (figura 1)

Las fenestraciones del endotelio glomerular facilitan el depósito de inmunocomplejos. Por lo tanto, la NL se asocia con condiciones que aumentan la abundancia de inmunocomplejos en suero (por ejemplo, crioglobulinemia asociada con el virus de la hepatitis C). En el LES, los autoanticuerpos representan una rica fuente de inmunocomplejos. No es sorprendente que las biopsias renales de pacientes con NL muestren grandes cantidades de inmunocomplejos glomerulares. En tales pacientes, los autoanticuerpos también pueden formar inmunocomplejos in situ al unirse a antígenos glomerulares nativos (como la anexina A1) o plantados (como la histona H3, ADN), como se verá más adelante. Esto puede deberse a una opsonización insuficiente del material apoptótico por las moléculas depuradoras circulantes y, por lo tanto, a una eliminación deficiente de autoantígenos mediada por receptores a través de células endocíticas del sistema reticuloendotelial (SRE). Además, se ha evidenciado una baja actividad de la ADNasa I. Por todo lo anterior es claro que la acumulación de inmunocomplejos en pacientes con NL se halla promovida y se facilita la "siembra" local de autoantígenos retrasándose su eliminación. Una vez depositados, la patogenicidad de los anticuerpos y los inmunocomplejos depende de su capacidad para activar el complemento y de la presencia local de células portadoras de receptores Fc. La mayoría de los inmunocomplejos eluidos de los riñones de pacientes con LES son IgG que activan a los receptores del complemento y Fcg (FcγR) (12).

Figura 1. Daño tisular inmunomediado en la NL.



(A) Los inmunocomplejos (IC) depositados activan el complemento a través de la vía clásica, esto inicia el daño celular y genera factores quimioatrayentes (es decir, C3a y C5a), que reclutan células mieloides. Los circuitos integrados activan los neutrófilos a través de los receptores Fcg (FcγR), lo que conduce a la liberación de especies reactivas de oxígeno, la producción de citocinas y la desgranulación. (B) El compromiso de IC-FcγR en las células presentadoras de antígenos promueve la liberación de citocinas proinflamatorias y la presentación de antígenos, lo que amplifica la respuesta inmunitaria local. (C) El medio inflamatorio causa lesión de los podocitos y borramiento del proceso del pie, proliferación

de células epiteliales mesangiales y parietales, aumento en la formación y depósito de matriz extracelular que culmina en disfunción glomerular y esclerosis.

Traducido y reproducido de: Flores-Mendoza G, Sansón SP, Rodríguez-Castro S, Crispín JC, Rosetti F. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. Trends Mol Med [Internet]. 2018 [citado el 23 de febrero de 2022];24(4):364–78. Available from: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(18\)30027-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491418300273%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(18)30027-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491418300273%3Fshowall%3Dtrue)

1.3. Antecedentes

Una búsqueda bibliográfica sistemática y una metarregresión dentro del proyecto de criterios EULAR/ACR 2019 encontró que la gran mayoría de los pacientes con LES [97,8%] tienen ANA positivos, o al menos han sido ANA positivos históricamente, y aunque títulos positivos de ANA por IFI pueden detectarse en pacientes con diversas patologías, en el LES presentan una sensibilidad muy elevada, cercana a 98%, pero una especificidad más baja, entorno al 60% (3, 9).

2. Anticuerpos anti-DNAds (aDNAds)

Ahora bien, se pretende extrapolar a antígenos específicos del parénquima renal el hecho de hallar reactividad positiva para ANA, pero en este caso, lo que se espera es encontrar correlación con el daño glomerular en la NL. Sin embargo, los análisis serológicos han revelado que no solo un grupo de autoanticuerpos está presente durante la NL, sino una miríada que frecuentemente reacciona de forma cruzada con múltiples especificidades diferentes, y lo que es más, los anticuerpos aDNAds (principales marcadores serológicos detectados en los pacientes con LES), reconocen diferentes determinantes del ADN (nucleótidos, cadena principal del ADN, estructura tridimensional) pudiendo reaccionar de forma cruzada con antígenos glomerulares, proteínas de unión al ADN y fosfolípidos. Estos anticuerpos antiglomerulares pueden interferir con el metabolismo celular, penetrar en las células vivas e inducir la proliferación de células glomerulares. Además, los anticuerpos antiglomerulares podrían ser nefritógenos y causar proteinuria, particularmente cuando reaccionan de forma cruzada con anticuerpos aDNAds. Los anticuerpos antiglomerulares abarcan anti- α -actinina, anti-laminina1, antifibronectina, antimiosina y anticolágeno (5).

2.1. Utilidad clínica

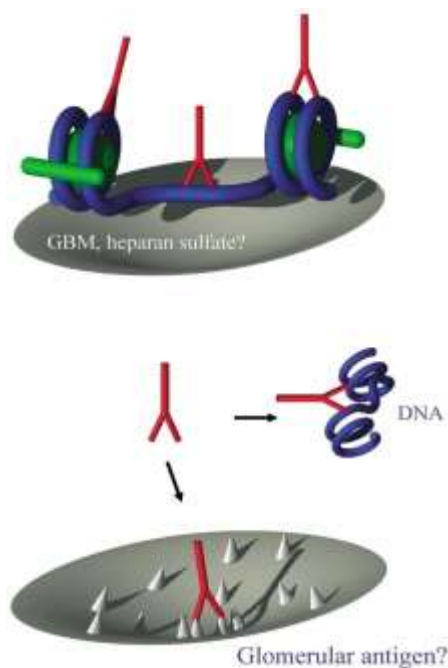
Los anticuerpos aDNAds son marcadores importantes para el diagnóstico y el seguimiento de la actividad de la enfermedad, de hecho, son los únicos que se pueden utilizar para controlar la actividad de la misma ya que tienen la particularidad de que su expresión es variable en el tiempo y la fluctuación de sus niveles con frecuencia se correlaciona con la actividad de la NL (más aún si se asocian a hipocomplementemia) (7). De todas maneras, vale resaltar que solo es una fracción diminuta de anticuerpos aDNAds la que se une a los glomérulos. Es decir, esta fracción representa un mínimo porcentaje del total de IgG eluida del riñón con NL. Los otros anticuerpos eluidos del riñón corresponden a anticuerpos antiglomerulares, anticuerpos anti-SSA, anticuerpos anti-SSB, anti-fosfolipídicos y anticuerpos contra la región similar al colágeno de C1q. De acuerdo con esta observación, no es sorprendente encontrar pacientes con LES con NL comprobado por biopsia renal sin aDNAds o anticuerpos antinucleosomales circulantes (5).

2.2. Inmunopatogenia y fisiopatología

Es probable que algunos anticuerpos aDNAs estén involucrados en la patogenia de la nefritis por LES a lo largo de dos líneas de estudios (Figura 2): hay indicios de que (i) los anticuerpos aDNAs y los nucleosomas apoptóticos pueden formar complejos inmunitarios que pueden quedar atrapados o formarse in situ, intraglomerularmente, o que (ii) los anticuerpos aDNAs reaccionan de forma cruzada con Antígenos renales de ADN presentes en los glomérulos (13).

El primero de los modelos citados constituye la hipótesis de más renombre, según la cual el nucleosoma derivado de apoptosis interactúa a través de cargas catiónicas (de las histonas) con la matriz extracelular presente en la membrana basal glomerular (GBM: de cargas negativas). Los nucleosomas corresponden a complejos que contienen histonas envueltas con ADN. Cuando se genera durante la apoptosis celular, el nucleosoma posee diferentes características: el ADN generalmente está hipometilado; las histonas se modifican postraduccionamente; y dichos complejos están asociados con una variedad de diferentes proteínas de unión al ADN. Como consecuencia, los nucleosomas derivados de la apoptosis son reconocidos por diferentes anticuerpos antinucleares (anti-DNA, antihistona, antinucleosoma, etc.) (5).

Figura 2. Anticuerpos aDNAs e inmunopatogenia.



Dos modelos que describen potencialmente cómo los anticuerpos aDNAs pueden iniciar la nefritis en el LES. (a) Complejos nucleosoma-anticuerpo atrapados por membranas glomerulares ricas en colágeno IV o sulfato de heparán. (b) Las subpoblaciones de anticuerpos anti-ADN reaccionan de forma cruzada con un antígeno renal que no es ADN. Estos modelos no son necesariamente excluyentes entre sí.

Traducido y reproducido de: Rekvig OP, Kalaaji M, Nossent H. Anti-DNA antibody subpopulations and lupus nephritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2004 [cited 2022 Feb 8];3(2):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15003181/>

Ambas hipótesis no son excluyentes, se ha sugerido que el reconocimiento glomerular directo precede al depósito de inmunocomplejos. En otras palabras, se sospecha que el proceso es iniciado por anticuerpos que se depositan en el glomérulo y luego los anticuerpos que reconocen antígenos plantados, como el anticuerpo anti-nucleosoma y anticuerpos anti-C1q, terminan por amplificar el proceso (5).

Desde depósitos inmunes hasta daño tisular, los complejos inmunes pueden inducir una reacción inflamatoria dentro del tejido renal por varios mecanismos. Activan las células glomerulares a través de su receptor de inmunoglobulina Fc (FcR). Los inmunocomplejos también activan la vía clásica del complemento, lo que da como resultado la producción de productos de escisión, como la anafilatoxina C5a, que tienen diferentes propiedades proinflamatorias: reclutamiento de células inmunitarias, activación de receptores además de células renales que conducen a la producción de citoquinas. Además, esta activación de la vía clásica del complemento finalmente da como resultado la formación del complejo de ataque a la membrana que destruye las células renales. Esto subraya la dualidad de la vía del complemento clásica en el lupus: su deficiencia conduce a una disminución en la eliminación de cuerpos apoptóticos y complejos inmunes con la acumulación de autoantígenos lúpicos, mientras que su activación contribuye al daño tisular. Los ácidos nucleicos dentro de los complejos inmunes también activan, a través del receptor tipo Toll (TLR), los macrófagos y las células dendríticas (CD) residentes en el riñón, así como las células endoteliales y células similares. Esto da como resultado la producción de citoquinas proinflamatorias, en particular grandes cantidades de interferón tipo 1 (IFN) dentro del glomérulo (2).

2.3. Antecedentes

Como uno de los tipos de ANA más característicos, los anticuerpos aDNAs tienen una alta especificidad (96%) pero una baja sensibilidad diagnóstica (52-70%) para el LES debido a su apariencia transitoria. Sin embargo, el nivel de anticuerpos aDNAs no siempre se correlaciona con la NL activa, y esto hace que en ciertos casos aDNAs sea un biomarcador poco fiable para evaluar la actividad de la enfermedad (14).

3. C3 y C4

El sistema de complemento consta de un gran número de proteínas plasmáticas que interactúan entre sí tanto para opsonizar patógenos como para inducir una serie de respuestas inflamatorias que ayudan a combatir una infección.

3.1. Utilidad clínica

El sistema del complemento juega un papel más que importante en la patogenia del LES. Como se mencionó anteriormente, niveles altos de aDNAs, asociados a menudo a hipocomplementemia, se correlacionan con la actividad del LES así como con la presencia de NL (7).

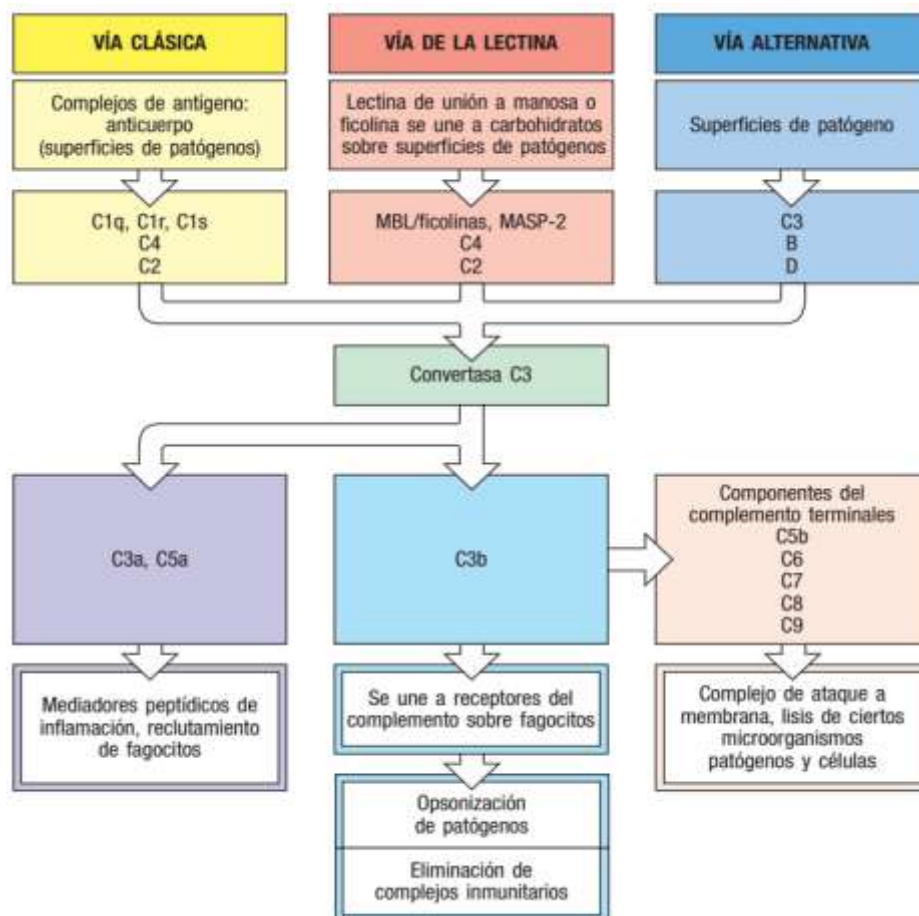
3.2. Inmunopatogenia

La activación del complemento es un evento clave en la inmunopatogenia de la inflamación y lesión tisular del LES. En la activación del complemento participan cascadas proteolíticas, en las que se altera una enzima precursora inactiva, llamada zimógeno, para convertirse en una proteasa activa que escinde y con ello induce la actividad proteolítica de la siguiente proteína del complemento en la cascada. Las cascadas enzimáticas dan lugar a una tremenda amplificación de la cantidad de los productos proteolíticos que se generan. Estos productos realizan las funciones efectoras del sistema del complemento. El primer paso en la activación del sistema del complemento es el reconocimiento de moléculas en las superficies microbianas, pero no en las células del anfitrión, y esto puede ocurrir bajo 3 vías (figura 3). Las mismas dependen de diferentes moléculas para su inicio, pero convergen para generar el mismo grupo de proteínas del complemento efectoras. En primer lugar, se generan grandes números de proteínas del complemento activadas que se unen de manera covalente a patógenos, y los opsonizan para fagocitosis por leucocitos que portan receptores para complemento. En segundo lugar, los fragmentos pequeños de algunas proteínas del

complemento actúan como quimioatrayentes para reclutar más fagocitos hacia el sitio de activación del complemento, y para activar también estos fagocitos. En tercer lugar, los componentes finales en la vía del complemento dañan ciertas bacterias al crear poros en la membrana bacteriana. Además de los efectos directos del complemento en la eliminación de microorganismos infecciosos, tiene importancia en la activación del sistema inmunitario adaptativo. Esto es en parte una consecuencia de la opsonización, porque las células presentadoras de antígeno portan receptores para complemento que incrementan la captación de antígenos cubiertos por complemento y la presentación de estos antígenos al sistema inmunitario adaptativo. Además, los linfocitos B portan receptores para proteínas del complemento que actúan como coestimuladoras, lo que aumenta la respuesta de la célula B a antígenos cubiertos por complemento. El complemento no sólo se activa por microorganismos infecciosos. Las células apoptóticas también pueden desencadenar la activación del complemento. Dado que las partículas cubiertas con complemento son captadas con mayor eficiencia por fagocitos, el complemento tiene importancia en la eliminación eficiente de células muertas, dañadas y apoptóticas y, al hacerlo, protege contra la aparición de autoinmunidad, el ataque de los antígenos propios del cuerpo por el sistema inmunitario (15).

Como se puede ver en la figura 3, C3 es un componente de la vía alternativa, mientras que C4 es un componente de la vía clásica, que se activa cuando C1q se une a inmunocomplejos. C1q es fundamental para la opsonización y la depuración de cuerpos apoptóticos y complejos inmunes.

Figura 3. Perspectiva de los componentes principales y de las acciones efectoras del complemento.



Debido a que en el LES se desarrollan autoanticuerpos que se fijan a antígenos propios, se produce la activación del complemento por la vía clásica provocando inflamación y daño tisular por los mecanismos anteriormente descritos.

3.3. Antecedentes

Si bien está claro que la activación del complemento es fundamental en la inmunopatogenia de la NL, los estudios para determinar si los cambios en los niveles del complemento pueden predecir al LES o al brote de NL han arrojado resultados variables (tabla 3), lo que refleja la compleja implicación de la activación del complemento en la NL y las limitaciones en el uso de niveles de complemento para el seguimiento de la enfermedad. Esta variabilidad podría deberse a que los niveles de complemento en plasma estarían influenciados por diversos factores: aumentos del complemento durante la respuesta de fase aguda (por ser reactantes de fase aguda), variabilidad inter e intraindividuo en el número y expresión de copias del gen del complemento, y variabilidad en la síntesis y el catabolismo proteico (también intra e interindividuo). Todos estos factores pueden influir en los niveles de complemento en plasma/suero y es por ello que la hipocomplementemia funciona mal como marcador diagnóstico de LES. Sin embargo, los nuevos criterios de clasificación EULAR/ACR-2019 incluyen al complemento plasmático bajo (C3 y C4) como parte del seguimiento de la actividad del LES y la NL (16).

Tabla 3. Antecedentes de la evaluación de C3 y C4 en NL (1).

	Autores		
	Esdaile y col.	Moroni y col.	Birmingham y col.
Biomarcadores estudiados	aDNAds, C3, C4 y anti-C1q.	ADNAds, C3, C4 y anti-C1q.	Niveles de C3 / C4 iniciales, antes y después del brote (estudio longitudinal).
Objetivo	Predecir futuros brotes (renales y no renales).	Predecir brotes actuales.	Predecir futuros brotes (renales y no renales).
Valoración de pruebas diagnósticas	Sd= 50% para todas las pruebas. Ed= 75%.	aDNAds y C3 / C4 malos predictores de NL de clase V, pero con sensibilidades entre 70- 79% en NL proliferativo.	Los niveles reducidos de C4 son predictivos de un brote futuro, mientras que los niveles reducidos de C3 se observan al momento del brote.

4. Anticuerpos antifosfolipídicos (aPL)

Los aPL son inmunoglobulinas dirigidas contra fosfolípidos aniónicos que adoptan una configuración hexagonal tras la incubación a 37 °C. Suelen ser IgG, IgM, IgA o una

combinación de ellas (17). Los anticuerpos aPL se pueden encontrar asociados a una variedad de enfermedades, sin embargo, son el sello del síndrome antifosfolipídico (SAF), un trastorno caracterizado por la presencia de aPL, trombosis arterial o venosa recurrente o abortos espontáneos y trombocitopenia de origen periférico (en orden decreciente de prevalencia). El síndrome puede ocurrir en el contexto de varias enfermedades, principalmente autoinmunes del tejido conectivo (SAF secundario), o puede estar presente sin ninguna enfermedad reconocible (el llamado SAF primario) (18). Además de los trastornos del tejido conectivo y el SAF primario, los aPL pueden detectarse en muchas otras enfermedades como infecciones, hemopatías y tumores sólidos, pero generalmente en estos casos no están asociados con episodios trombóticos (19).

Tres clases principales de anticuerpos están asociados con el SAF, a saber, **anticuerpos anticardiolipina (aCL)**, anticoagulante lúpico y anticuerpos dirigidos contra moléculas específicas, incluida una molécula conocida como **β_2 -glucoproteína I (β_2 Gpl)** (18).

➤ aCL: se asocian estadísticamente con la presencia de trombosis venosa o arterial, abortos espontáneos, la pérdida fetal y la trombocitopenia de origen periférico (18). Hoy en día, las pruebas de aCL se realizan principalmente con un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) en fase sólida (18).

El carácter patógeno (trombogénico) de la aCL en el SAF requiere de la presencia de un cofactor la β_2 Gpl que a la inversa de los aCL es no trombótica y se detecta en otras circunstancias. Por tanto, los aCL en el SAF primario y secundario se clasifican como "dependientes de β_2 Gpl" ya que son trombogénicos; los aCL no trombogénicos detectados en una variedad de circunstancias se etiquetan como "independientes de β_2 Gpl" (19).

➤ β_2 Gpl también conocida como apolipoproteína H, es un anticoagulante natural que se une ávidamente a los fosfolípidos cargados negativamente, inhibiendo así la activación y la coagulación de las plaquetas. Inhibe la activación plaquetaria al inhibir la su agregación inducida por adenosina difosfato (ADP). También inhibe la coagulación al inhibir la activación por contacto y la protrombinasa. Cuando se desarrolla el SAF, se pueden formar anticuerpos anti- β_2 Gpl ($a\beta_2$ Gpl). Por lo tanto, el nivel de β_2 Gpl podría reducirse y la inhibición de la activación plaquetaria y la coagulación se verán afectadas (18).

Hay dos grupos principales de pruebas para el SAF: pruebas de anticuerpos contra aCL y $a\beta_2$ Gpl (ELISA) y pruebas basadas en la coagulación (aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada, KCT: tiempo de coagulación de caolín, dRVVT: dilución del tiempo de veneno de víbora de Russell) (18).

4.1.Utilidad clínica

El riesgo de trombosis en el lupus depende de anomalías como los aPL conocidos, el anticoagulante lúpico y C3. Se sabe que la activación del complemento con hipocomplementemia está asociada con el SAF primario, así como con el LES. El vínculo entre la trombosis y la activación del complemento se exploró en dos estudios recientes. Lonati y colegas mostraron que EC4d y PC4d (productos de activación del complemento unidos a células, EC4d: C4d unido a eritrocitos y PC4d: C4d unido a plaquetas) aumentaron en el SAF primario y secundario y se correlacionaron con los $a\beta_2$ Gpl y aCL. También demostraron que un anticuerpo monoclonal contra el dominio D1 de β_2 Gpl puede unirse in vitro a plaquetas activadas, pero no en reposo, lo que lleva a la activación del complemento y al depósito de C4d en la superficie de las plaquetas.

Aunque este estudio mostró que C4d se depositó en un pequeño porcentaje de plaquetas al agregar el autoanticuerpo, es tentador especular que los IC que contienen aPL y posiblemente otros autoanticuerpos, activan la cascada del complemento y conducen a un aumento de los niveles de PC4d en pacientes cuyas plaquetas no están en estado de reposo. Se sabe que los pacientes con LES y/o con SAF tienen un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo, de muerte fetal, muerte neonatal, parto prematuro y bebés de edad gestacional pequeña. En un estudio de casi 500 pacientes embarazadas con LES y/o aPL, las pacientes con resultados adversos del embarazo mostraron niveles elevados de un producto de división de la vía alternativa, Bb, así como del componente MAC de la vía terminal (sC5b-9) al principio del embarazo (12– 15 semanas). La activación de la vía alternativa del complemento está fuertemente implicada como contribuyente al desarrollo placentario anormal y a los resultados adversos del embarazo (18).

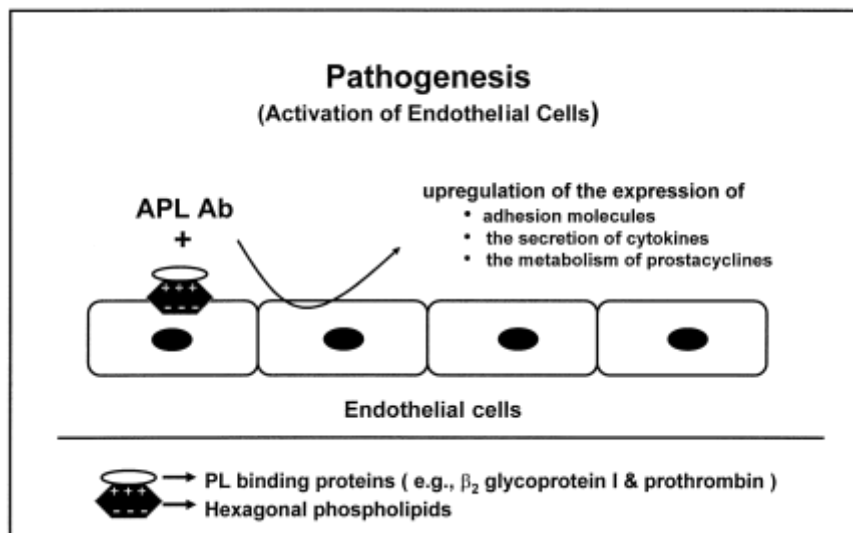
4.2. Inmunopatogenia

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual los aPL inducen un estado trombofílico. Sin embargo, las evidencias indican que en el SAF los anticuerpos presentes en la sangre reaccionan con las membranas celulares, haciendo que las células se comporten como si hubieran sido irritadas o estimuladas. Esto altera el sistema de coagulación normalmente bien controlado. Por ejemplo, un anticuerpo puede interactuar con las plaquetas, haciendo que liberen sus constituyentes celulares y formen un coágulo. Los anticuerpos también pueden adherirse a la superficie de las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos. Esto hará que la superficie endotelial normalmente no reactiva parezca reactiva a la sangre circulante y se formará un coágulo. Comúnmente, los fosfolípidos hexagonales de las células endoteliales están unidos por β_2 GPI y protrombina (proteínas de unión a fosfolípidos); por lo tanto, las células endoteliales no son reactivas. Cuando ocurre el SAF, las proteínas de unión a fosfolípidos normales (β_2 GPI, protrombina) ya no pueden unirse a las células endoteliales porque los aPL ocupan sus sitios o sus niveles plasmáticos se reducen (18).

En lo que se refiere a la patogenia, se está investigando mucho para explorar las interacciones de estos anticuerpos con los componentes de la cascada de la coagulación y, en última instancia, su papel en el estado de hipercoagulabilidad. Se han propuesto hipótesis para explicar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales los aPL promueven la trombosis, incluyendo las siguientes.

1. Activación de células endoteliales. La unión de aPL a las células endoteliales puede activarlas, provocando una regulación positiva de la expresión de moléculas de adhesión, la secreción de citocinas y el metabolismo de las prostaciclinas (figura 4) (18).

Figura 4. Activación de células endoteliales.

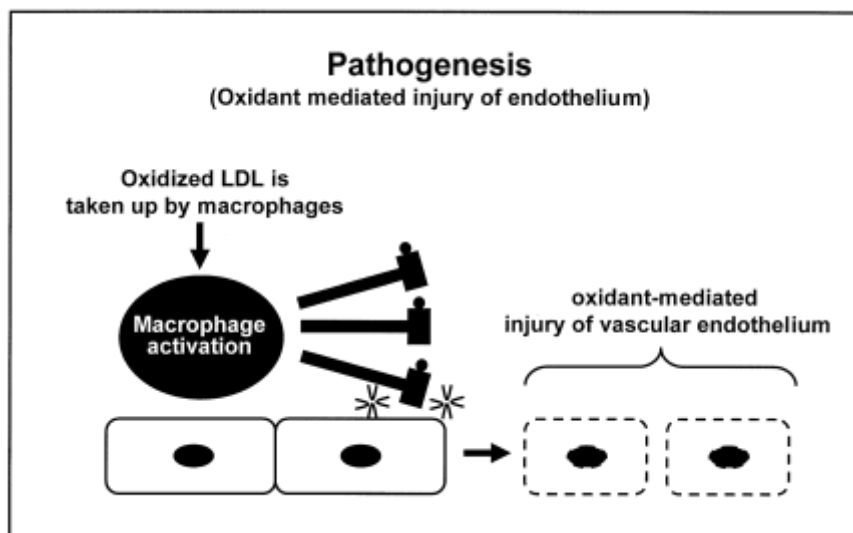


La unión de aPL a las células endoteliales puede activarlas, provocando una regulación al alza de la expresión de moléculas de adhesión, la secreción de citocinas y el metabolismo de las prostaciclina.

Traducido y reproducido de: Gezer S. Antiphospholipid syndrome. Dis Mon [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 9];49(12):696–741. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679358/>

2. Lesión del endotelio mediada por oxidantes. Cuando se desarrolla el SAF, pueden aparecer autoanticuerpos contra la lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada en asociación con aCL. Algunos de los aCL también pueden reaccionar de forma cruzada con las LDL oxidadas. Posteriormente, la LDL oxidada con aCL es absorbida por los macrófagos, lo que puede provocar la activación y el consiguiente daño de las células endoteliales (figura 5) (18).

Figura 5. Lesión del endotelio mediada por oxidantes.

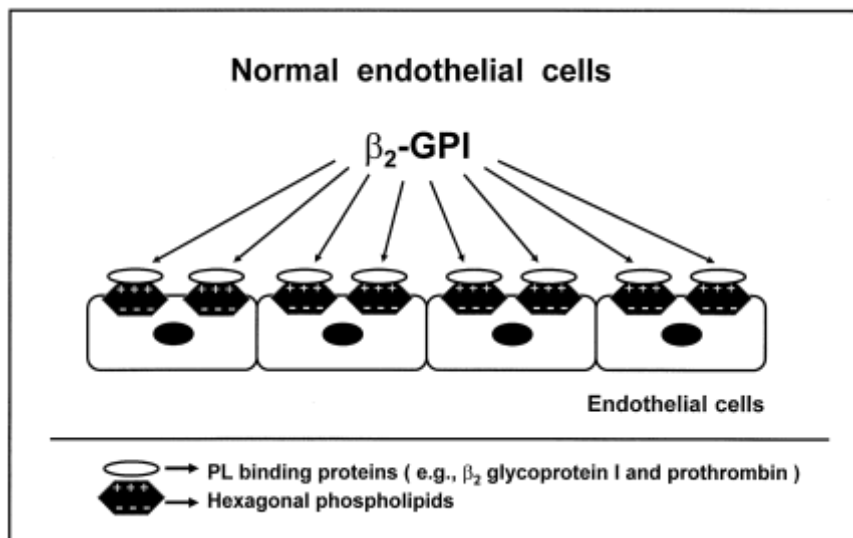


Cuando se desarrolla el SAF pueden aparecer autoanticuerpos contra la lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada en asociación con aCL. Algunos aCL también pueden reaccionar de forma cruzada con LDL oxidadas. Posteriormente, la LDL oxidada con aCL es absorbida por los macrófagos, lo que puede provocar la activación y el consiguiente daño de las células endoteliales.

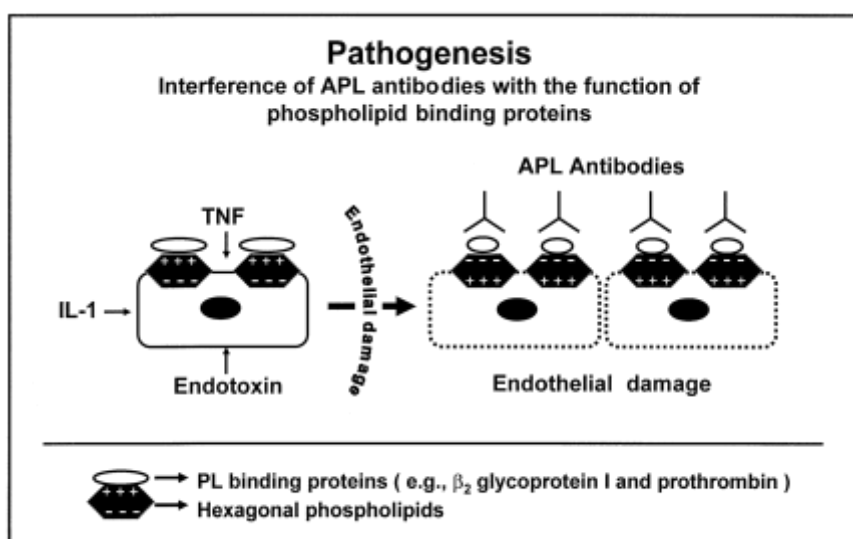
Traducido y reproducido de: Gezer S. Antiphospholipid syndrome. Dis Mon [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 9];49(12):696–741. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679358/>

3. Interferencia de aPL con la función de proteínas de unión a fosfolípidos como β_2 Gpl, protrombina, proteína C y anexina V (figura 6). β_2 Gpl es un anticoagulante natural que inhibe la activación plaquetaria y la coagulación. Los aPL pueden interferir con esta acción (figura 7). La activación de la proteína C en la superficie endotelial requiere del complejo trombina-trombomodulina. La proteína C activada es otro anticoagulante natural que regula a la baja los factores de coagulación Va y VIIIa. Sin embargo, los aPL pueden inhibir la proteína C activada en la superficie de las plaquetas (al evitar el ensamblaje de la proteína C activada, el factor Va y la proteína S) o las células endoteliales; por lo tanto, se altera la inhibición de los factores Va y VIIIa, y esto aumenta la tasa de trombosis (18).

Figura 6 y 7. Interferencia de aPL con la función de proteínas de unión a fosfolípidos como β_2 Gpl, protrombina, proteína C y anexina V.



En circunstancias normales, los fosfolípidos con carga negativa se encuentran en la superficie interna de las membranas celulares intactas; por lo tanto, no están disponibles para unirse a los aPL circulantes in vivo. Además, los fosfolípidos hexagonales de las células endoteliales están unidos por β_2 Gpl y protrombina (proteínas de unión a fosfolípidos). Por lo tanto, las células endoteliales no son reactivas.



Las células endoteliales pueden ser estimuladas por endotoxina, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF). Cuando ocurre el SAF el segundo golpe a las células endoteliales puede provocar la exposición de los fosfolípidos aniónicos a los aPL. Por lo tanto, las proteínas normales de unión a fosfolípidos (β_2 Gpl, protrombina) ya no puede unirse a las células endoteliales porque los aPL ocupan sus sitios o sus niveles plasmáticos se reducen.-La β_2 Gpl es un

anticoagulante natural que inhibe la activación plaquetaria y la coagulación. La interferencia con esta acción, junto con la inhibición de la acción de la proteína C activada sobre la superficie de las plaquetas por parte de los aPL, puede aumentar la tasa de trombosis.

Traducido y reproducido de: Gezer S. Antiphospholipid syndrome. Dis Mon [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 9];49(12):696–741. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679358/>

4.3. Antecedentes

Los aPL se encuentran en el 1% al 5% de los sujetos control (jóvenes sanos). Sin embargo, la incidencia aumenta con la edad y las enfermedades crónicas coexistentes. La mayoría de ellos no muestran ningún significado clínico. Entre los pacientes con LES, la prevalencia de aPL es mucho mayor, oscilando entre el 12 % y el 30 % para los aCL y entre el 15 % y el 34 % para los anticuerpos anticoagulantes lúpicos. El SAF puede desarrollarse en 50% a 70% de los pacientes con LES que albergan aPL después de 20 años de seguimiento. Sin embargo, hasta el 30% de los pacientes con LES con aCL no mostraron progresión al SAF durante un período de tiempo (seguimiento promedio de 7 años) (18).

5. Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (aCCP3)

Los aCCP3 son anticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas como la filagrina, la vimentina, la enolasa A, el fibrinógeno, el colágeno tipo I y II, la actina, las histonas y las proteínas de choque térmico HSP90 (heat shock protein), entre otras. Los aCCP3 son anticuerpos de isotipo IgG en su mayoría, aunque también se pueden encontrar isotipos IgA, IgM e IgE (20).

La afectación articular es una de las características más comunes en pacientes afectados por LES. Una alta proporción de pacientes (69-95%) podría experimentar esta manifestación durante el curso de la enfermedad. Una gran heterogeneidad caracteriza esta manifestación, pasando de artralgias a artropatías más severas, con posible desarrollo de daño erosivo (21).

Durante mucho tiempo, la presencia de una artritis erosiva en pacientes con LES se ha considerado una condición rara y generalmente identificada en sujetos que se superponen con Artritis Reumatoide (AR) (21), lo que se conoce como síndrome de superposición de LES y AR o “rhupus”. Entonces, la inclusión de este biomarcador se debe a que podríamos encontrar pacientes con Rhupus en la población estudiada.

La AR es una enfermedad autoinmune común, caracterizada por la infiltración de células inmunes en la articulación, dolor en las articulaciones y posiblemente degradación del cartílago y del hueso. En la AR, se han identificado varios sistemas de anticuerpos en función de sus antígenos diana. Dos de estos autoanticuerpos, el factor reumatoide (FR) y los aCCP3, también se han incorporado a los criterios de clasificación de la AR. Los FR son anticuerpos que reconocen la cola Fc de otros anticuerpos (IgG), mientras que los aCCP3 reconocen proteínas que contienen citrulina(s), que surgen por una modificación postraducciona. Si bien aCCP3 y FR son muy prevalentes en la AR, también se pueden identificar en un pequeño porcentaje de controles sanos (21).

5.1. Utilidad clínica

La detección de estos anticuerpos permite predecir el desarrollo de AR y considerando que la AR es una enfermedad autoinmune, crónica, que afecta al 1-2% de la población mundial y tiene un alto impacto en la morbilidad y mortalidad de las personas que la padecen, es necesario tener un diagnóstico acertado y oportuno. No obstante, vale destacar que, dado que el tratamiento de personas asintomáticas puede no estar libre de efectos

secundarios, es importante identificar a las personas en riesgo de desarrollar AR con la mayor precisión posible y minimizar la clasificación errónea y los efectos secundarios innecesarios de los tratamientos (22).

El impacto clínico que tienen estos anticuerpos es tan relevante que han sido incluidos dentro de los criterios clasificatorios del 2010 para AR y forman parte de una clasificación de los pacientes con AR, en otras palabras, pueden ser clasificados en aCCP3 positivo y aCCP3 negativo (20).

5.2. Inmunopatogenia

Se plantea la hipótesis de que aCCP3 y anticuerpos antiproteínas carbamiladas (aCarP) ejercen una acción sobre los osteoclastos, lo que lleva al desarrollo de daño erosivo.

Así como se ha observado con frecuencia aCCP3 en pacientes con LES con artritis erosiva detectada por rayos X, un porcentaje relevante de pacientes con LES con artritis erosiva es aCCP3 negativo, lo que sugiere un *escenario* patogénico diferente. Están en estudio los mecanismos patogénicos que permitirían explicar mejor esta asociación (21).

5.3. Antecedentes

Los aCCP3 pueden ser detectados en el 80% de los pacientes con AR con una especificidad mayor del 98%. Su presencia es útil para el diagnóstico y clasificación de la AR y no es útil para seguimiento. Por lo que no debe solicitarse nuevamente, una vez la prueba sea positiva. Otra característica clínica que se ha descrito es que la presencia de aCCP3 en los pacientes con AR diagnosticada se asocia al desarrollo de una enfermedad más erosiva, según hallazgos radiográficos (20). Se ha analizado la presencia de aCCP3 en pacientes con LES, identificándose este biomarcador en hasta el 50% de los pacientes con LES con artritis erosiva detectada por rayos X (21).

6. Antígenos Nucleares Extraíbles (ENA)

Una característica distintiva del LES es la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares. En el LES también se han identificado anticuerpos contra algunas ribonucleoproteínas que tienen la propiedad de ser extraíbles en soluciones salinas. Los anticuerpos anti-antígeno nucleares extraíbles (aENA) incluyen anticuerpos anti-SSA/Ro (aSSA/Ro), anticuerpos anti-SSB/La (aSSB/La), anticuerpos anti-Sm (aSm) y anticuerpos anti-RNP (aRNP) (14). No todos los pacientes con LES tienen niveles detectables de estos anticuerpos y pueden ocurrir de forma aislada o coexistir, de todas maneras actualmente se los considera biomarcadores clínicos e inmunológicos de daño órgano-específico en LES (23).

6.1. Utilidad clínica

Hay informes contradictorios en la literatura sobre el papel de los aENA en la evaluación de la actividad de la enfermedad del LES. Los datos sugieren que las mediciones cuantitativas repetidas de aENA en general no se correlacionan con la actividad de la enfermedad, ya que evaluando por puntajes del Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) en una minoría de pacientes se encontró una asociación positiva o inversa que no se observó necesariamente de manera consistente a lo largo de los estudios, esto se cree que puede estar influenciado por la etnia de los pacientes y la técnica utilizada para su detección. Sin embargo, la presencia de aENA (o el perfil) puede ayudar a identificar y establecer el diagnóstico de subconjuntos de enfermedades del tejido conectivo dentro del LES (23). A continuación, se describirán los aENA que se conoce tienen una mayor asociación al LES.

aSSA/Ro: son autoanticuerpos contra un componente proteico de 60 kDa de pequeños complejos de ribonucleoproteína citoplasmática (complejos hY-ARN). El doble nombre Ro y SSA deriva de la descripción de este sistema de anticuerpos por parte de dos grupos de investigación: una relacionada con el nombre de un paciente con LES ("Ro") y la otra relacionada con su asociación con el síndrome SSj ("SS"). Los aSSA (Ro52/Ro60) se han descrito como marcadores serológicos para el SSj, pero también se encuentran en pacientes con otras EAS. Los aSSA/Ro se encuentran entre los autoanticuerpos detectados con mayor frecuencia y tradicionalmente se han asociado con el LES, SSj, el lupus cutáneo subagudo y el síndrome de lupus neonatal. aSSA/Ro también se ha informado en la ES y en la miositis (24).

aSSB/La: los autoanticuerpos frente a la proteína SSB se encuentran en el SSj y diversas formas de lupus eritematoso. En personas asintomáticas con sospecha de SSj, aSSB/La pueden aclarar el panorama completo de la enfermedad (25).

Anticuerpos anti-Sm (aSm): son autoanticuerpos contra proteínas nucleares no histonas; los antígenos correspondientes son pequeños ribonucleoproteínas nucleares pequeñas relacionados con el empalme de ARNm (U1, U2, U4/U6 y U5RNP) (26). La importancia clínica de los aSm es que su presencia en pacientes con LES se asocia con afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) (27). Además, muchos informes han indicado que los aSm, junto con los aDNAds, se expresan en una tasa alta en pacientes con LES y NL, tal es así que se incluyen en los criterios definidos por EULAR/ACR-2019 (23). Sin embargo, los niveles de los aSm son predominantemente estáticos en el curso de la enfermedad, apenas varían, incluso con los tratamientos citotóxicos, que causan un poderoso impacto sobre las poblaciones de células B.

aRNP: son autoanticuerpos contra RNP-70 (una proteína de 70 kDa del complejo U1-snRNP9). Se utilizan para la detección serológica del síndrome de Sharp (EMTC). Los pacientes cuyo ANA son frente a la proteína RNP-70 tienen la presentación clásica de la EMTC. Si se encuentran autoanticuerpos LES-típicos adicionales (aDNAds, aSm, anti-histona), se indica transición al LES (26).

6.2. Antecedentes

aSSA/Ro: preceden temporalmente a otros autoanticuerpos asociados con LES, como aDNAds, aRNP y aSm, y están presentes en promedio 3,4 años antes del diagnóstico de LES (24).

aSSB/La: la sensibilidad de diagnóstico del marcador para el SSj primario es 70% y 50% para el secundario. Los aSSB/La se encuentran sobre todo en conjunto con aSSA/Ro. En el LES los aSSB/La son detectables en hasta el 25% de los pacientes. Estos anticuerpos se encuentran en hasta el 70% de los casos de síndrome de lupus neonatal, y en el 80% de los casos con lupus eritematoso cutáneo subagudo (25).

aSm: estos anticuerpos se observan en el 5-30% de los pacientes con LES y se incluyen como criterio de inmunología sérica en el esquema de clasificación. No se correlacionan con la actividad del LES y la NL. Es altamente específico para LES con una especificidad del 99% pero, como se mencionó, con una baja sensibilidad del 5 al 30%; títulos elevados de anticuerpos aSm predicen NL silente y están asociados con la enfermedad renal de aparición tardía (26). Ahora bien, en el momento del diagnóstico del LES, se asocian con un riesgo de NL futura, conjuntamente a la edad joven, el C3 bajo y el título alto de aDNAds (27).

aRNP: posee una sensibilidad diagnóstica del 100% para la detección serológica del síndrome de Sharp, por lo que su ausencia excluye por completo la EMTC. Para el LES, los aRNP son detectables en un máximo de 32% de los casos; en la esclerodermia sistémica se encuentran en hasta el 10% de los casos (25).

Cabe señalar que los aENA son anticuerpos que perduran en el curso de la enfermedad, lo que los hace malos candidatos para la evaluación de la actividad de la enfermedad. Esto pudiera atribuirse a las células B que los producen (probablemente células plasmáticas de larga vida); mientras que los aDNAs que varían notablemente sus niveles en el mismo paciente hasta llegar a desaparecer con el tratamiento inmunosupresor, pudieran generarse repetitivamente de novo incentivados por la actividad de la enfermedad o ser producidos por células B de memoria (28).

7. Análisis de orina completa y proteinuria

El compromiso renal es una de las manifestaciones más graves del LES, con una elevada morbilidad. El compromiso renal del LES abarca desde una nefritis silente (considerada como el estadio más temprano del compromiso renal) a un síndrome nefrótico (SNO) con deterioro del filtrado glomerular. Este último puede presentar una progresión rápida a enfermedad renal terminal (ERT), lo que determina la necesidad de un diagnóstico temprano (23). Las características más comúnmente encontradas en la NL son la proteinuria, presencia de cilindros urinarios, hematuria, piuria, aumento del nivel de creatinina e hipertensión (23).

Rol del laboratorio ante un brote de NL

Participa en tres fases (figura 8) (29):

1-Fase de diagnóstico: permite confirmar una hematuria glomerular, una proteinuria glomerular, y una azoemia o Injuria Renal Aguda (IRA) prerrenal, por lo cual resulta esencial para realizar el diagnóstico diferencial de IRA.

2-Fase de búsqueda de la etiología: en base a los antecedentes, datos clínicos y de laboratorio del paciente, se construye una sospecha de etiología, la cual puede algunas veces ser confirmada con la ayuda del laboratorio.

Si se sospecha que la glomerulonefritis es secundaria al LES, se pueden dosar niveles séricos de aDNAs.

3-Fase de evolución: aquí el laboratorio resulta fundamental, cuantificando los parámetros que se hallaron alterados en el período inicial de la glomerulonefritis. Ante una respuesta favorable a la intervención médica, se espera remisión de los parámetros de laboratorio alterados en el momento del diagnóstico.

La disminución de la hematuria y la proteinuria glomerular son indicadores seguros de buena evolución.

La desaparición de la azoemia prerrenal indica una recuperación del flujo sanguíneo intrarrenal.

Figura 8. Estudio de la proteinuria.



Reproducido de: Tourn MV. Estudio de la proteinuria. 2021. Available from: <https://drive.google.com/drive/folders/1ZgID99aTKdfRYbmTaT3NHkNCUnu35dd7?usp=sharing>

1º - Detección

El hallazgo de proteinuria puede ser por azar en un análisis de Orina de rutina.

También el paciente puede referirse al médico ya que observa que orina con mucha espuma, o que se suman otros signos clínicos como la presencia de edemas y aparición repentina de hipertensión.

Lo que primero se evalúa es la orina completa, ya que aporta datos en el examen químico y el sedimento urinario.

1-TIRAS REACTIVAS: utilizadas en análisis completo de orina.

2-SEDIMENTO URINARIO: la existencia de cilindros, células del epitelio tubular renal, leucocitos y hematíes, aporta datos que ayudan a completar el cuadro que presenta el paciente.

2º- Cuantificación

Los consensos recomiendan que todo resultado positivo con la tira reactiva se corrobore y cuantifique con un método cuantitativo. Cuando pretendemos realizar la confirmación diagnóstica o el seguimiento de una enfermedad renal ya conocida, actualmente se recomienda el uso del cociente Albúmina/Creatinina o del cociente Proteína/Creatinina en la primera orina de la mañana en adultos y niños pequeños. La concentración de proteína o albúmina en orina se recomienda que sea referida a la concentración de creatinina urinaria para minimizar los errores dependientes del volumen, y del estado de hidratación del paciente (31).

3º- Identificación

Se puede realizar por un uroproteinograma o inmunoelectroforesis. Contribuye a dilucidar la etiopatogenia. Permite detectar aumento de proteínas de bajo peso molecular que normalmente - cuando no hay daño tubular- filtran y se reabsorben totalmente en túbulo contorneado proximal, y de otras que se secretan en exceso por túbulos renales. También se detectan aquellas proteínas que se pierden en forma elevada cuando existe daño glomerular.

BIOMARCADORES DE LA CAPACIDAD DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (29)

1-Marcadores de la intensidad de filtración glomerular (IFG):

La IFG se calcula por la depuración de creatinina realizado en orina de 24 h y se estima con fórmulas que tienen en cuenta la creatininemia plasmática, la edad, el peso, el sexo, la raza, entre otros, utilizando como muestras orina espontánea (primer orina de chorro medio u otras orinas puntuales).

2-Marcadores de la selectividad de la barrera glomerular renal:

Albuminuria (mal llamada microalbuminuria). Indicador precoz y sensible, de daño estructural y funcional de la barrera de filtración glomerular.

Proteinuria: es la presencia de proteínas en la orina. Se cuantifica en orina de 24 h ó por el índice proteína/ creatinina en muestras de orina espontánea.

7.1.Utilidad clínica

- Indicación de biopsia (2): las recomendaciones del grupo European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) sobre la indicación de biopsia indican que debe ser precoz a que exista proteinuria reproducible mayor de o

igual a 0,5 g/g de creatininuria en orina espontánea o 0,5 g/24 h en orina de 24 h.

- Pronóstico y la posibilidad de progresión y/o complicaciones (30): si bien con la evaluación del IFG podemos saber si los pacientes tienen o no insuficiencia renal, y podemos valorar la magnitud de la misma ubicándolo en alguno de los estadios, esta información poco o nada nos dice sobre cuál es el pronóstico y la posibilidad de progresión y/o complicaciones que la ERC tiene, salvo para aquellos pacientes que se encuentren en estadios 4 o 5, que son la minoría. Para conocer ésta información pronóstica esencial, en los estadios previos, hace falta un marcador de daño de la estructura renal como la proteinuria o albuminuria.

En el caso particular de la NL el pronóstico a largo plazo está condicionado, en parte, por la respuesta al tratamiento inicial y la rápida consecución de la remisión. La remisión total y parcial se asocia con un mejor pronóstico en comparación con la ausencia de remisión. Sin embargo, quienes responden parcialmente al tratamiento recaen más, lo que los pone en riesgo de ERT a largo plazo (2).

- Seguimiento y control de efectividad del tratamiento (29): La disminución de la hematuria y la proteinuria glomerular son indicadores seguros de buena evolución.
- Remisión (2): no existe consenso sobre la definición óptima de remisión de la NL. El resultado histológico ideal del tratamiento es la desaparición de las lesiones activas con la menor cantidad posible de lesiones crónicas. Esto suele dar como resultado la normalización del sedimento urinario, la reducción del flujo de proteinuria o su desaparición y la estabilización o mejora de la función renal. Sin embargo, las lesiones crónicas pueden ser responsables de proteinuria residual e insuficiencia renal en ausencia de lesión activa.

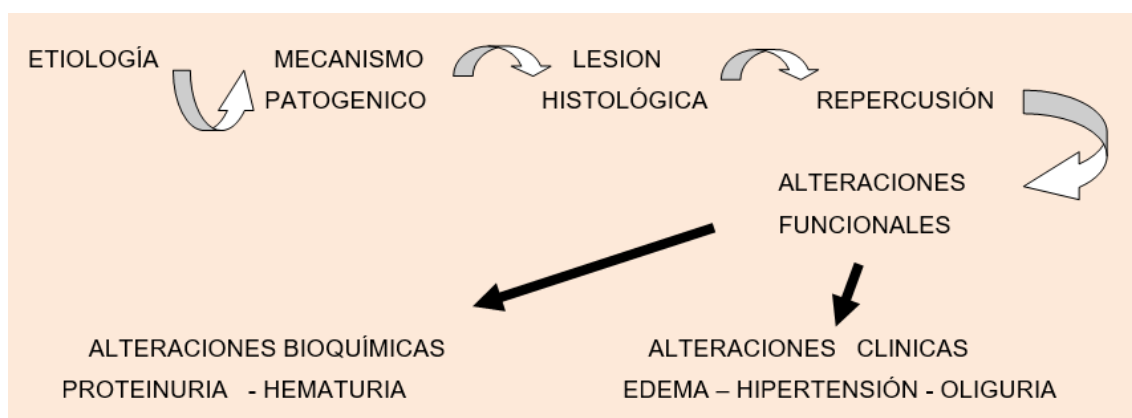
La remisión completa se define en la mayoría de los estudios de la siguiente manera: sedimento urinario inactivo, proteinuria inferior a 0,5 g/g y función renal normal. La definición de remisión parcial es variable (2).

- Tamizaje (30): se la suele emplear para la detección de ERC, ya que se comprobó que tiene un alto valor predictivo negativo en población de riesgo como enfermos de enfermedades reumáticas autoinmunes, hipertensos, entre otros.

7.2.Fisiopatología / Inmunopatogenia

A continuación, se puede observar en la figura 9 la evolución natural de las glomerulopatías (30).

Figura 9. Evolución natural de las glomerulopatías.



7.3. Antecedentes

La nefropatía lúpica se caracteriza por la extrema variabilidad del proceso fenotípico que la acompaña (y por ende, por su manifestación laboratorial). En efecto, la sintomatología clínica puede ser proteinuria simple y/o hematuria microscópica silente, asociada o no a insuficiencia renal; estas manifestaciones pueden constituir el síndrome de glomerulopatía crónica (GNC) o ser más ruidosas como un síndrome de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), SNO o síndrome nefrítico agudo (SNA). *La constante clínica es la proteinuria, siempre que se tenga en cuenta a un flujo bajo: a partir de 0,5 g/g de creatininuria (o incluso 0,3 g/g si hay hematuria concomitante) o 0,5 g/24 h, siendo inconstantes en el resto de anomalías renales.* No existe paralelismo anatomoclínico, por lo que no es posible establecer un diagnóstico certero de afectación renal mediante análisis semióticos (las NL activas clase III o IV pueden tener como única manifestación la proteinuria baja). Por lo tanto, se puede afirmar la existencia de NL ante la detección de proteinuria permanente, pero no confirmar su gravedad (31).

En cuanto a datos previos de orina completa en pacientes con NL, los Criterios ACR-1997 y SLICC-2012 establecen como indicativo de daño renal la presencia de cilindros, estos pueden ser eritrocitarios, granulares, con inclusiones de células tubulares o mixtos (23).

8. Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es una proteína de fase aguda sintetizada por los hepatocitos en respuesta a la inflamación inmunomediada por las citoquinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF- α (7).

8.1. Utilidad clínica

Los valores altos de velocidad de sedimentación globular (VSG), junto con los niveles bajos de PCR, son un signo clave de inflamación en el LES y pueden usarse para monitorear la actividad de la enfermedad. En cuanto a la PCR, aunque se describen niveles basales más altos en el LES en comparación con los controles, incluso en los períodos de remisión, su respuesta durante los brotes parece ser incompleta y no siempre correlacionada con la actividad de la enfermedad. Entonces, se puede decir que en realidad hay un aumento general del nivel basal de PCR en el LES, pero no va seguido de un aumento hasta el nivel que se esperaría durante los brotes (hecho que se conoce como la discordancia entre la VSG y la PCR: valores altos de VSG junto con niveles relativamente bajos de PCR durante los brotes); mientras que valores de PCR superiores a 10 mg/l podrían ser indicativos de brotes graves e infecciones concomitantes (figura 10) (32).

8.2. Fisiología e inmunopatogenia

Como se mencionó anteriormente, la opsonización insuficiente del material apoptótico por las moléculas depuradoras circulantes y, por lo tanto, la eliminación deficiente de autoantígenos mediada por receptores a través de células endocíticas del SRE, es uno de los mecanismos detrás de la formación de autoanticuerpos en el LES. Existen varias proteínas séricas involucradas en el reconocimiento de patógenos y el inicio de las respuestas inmunitarias, que incluyen C1q, PCR, componente P amiloide sérico (SAP), pentraxina-3 (PTX3), lectina de unión a manosa, galectina- 3 y Gpl. Todas ellas pueden opsonizar a los desechos apoptóticos y, por lo tanto, facilitar su eliminación a través del

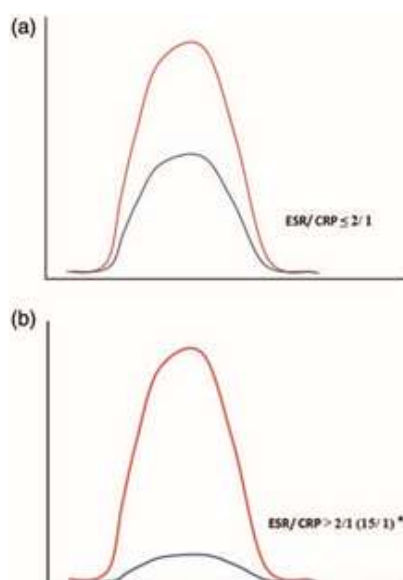
SRE. Estos receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), evolutivamente muy conservados, son componentes fundamentales del sistema inmunitario innato y son de gran interés en relación con la patogenia del LES. La afinidad de la PCR y otras pentraxinas por los antígenos nucleares celulares, su capacidad para activar la vía clásica del complemento y su afinidad por los receptores Fc invitan a la reflexión en relación con la deficiente eliminación de desechos y la formación de ANA en el LES (32).

Hasta la fecha se han estudiado algunas hipótesis sobre la respuesta insuficiente de PCR en pacientes con LES. Por lo tanto, la producción de PCR podría verse suprimida por el interferón tipo I (IFN), que se expresa en gran medida en el LES. Se cree que el IFN- α inhibe la secreción de PCR y la actividad del promotor de la PCR. Otra hipótesis enfatiza que la falta de respuesta de PCR en el LES puede estar relacionada con la producción de IL-6 y su posterior impacto en la síntesis de PCR por los hepatocitos. Los anticuerpos anti-PCR (aPCR), descritos en el 35-40% o incluso hasta en el 78% de los pacientes con LES, se dirigen únicamente contra la molécula monomérica (degradada) de PCR. También se observó que la producción de aPCR se correlacionó con la actividad de la enfermedad lúpica en la mayoría, pero no en todos los estudios. Por lo tanto, los aPCR se asociaron principalmente con la actividad de la NL, identificándose también como factor de riesgo de resistencia al tratamiento en estos pacientes. Otra hipótesis está relacionada con la posible implicación del polimorfismo de PCR en la susceptibilidad a desarrollar LES y también en la determinación de niveles anormalmente bajos de PCR durante procesos inmunitarios activos en LES (32).

8.3. Antecedentes

Aunque los niveles ligeramente o moderadamente elevados parecen observarse con frecuencia en el lupus activo, la PCR no es una de las herramientas recomendadas en el seguimiento de la actividad de la enfermedad del LES, ya que su cinética no parece ser similar en todos los pacientes con LES. Se encontró PCR hs detectable en casi el 80% de los pacientes con LES con manifestaciones clínicas activas, pero solo se observaron asociaciones más fuertes en los casos que presentaban serositis, afectación musculoesquelética y/o hematológica (32).

Figura 10. Discordancia de la VSG/ PCR.



Leyenda:

Erythrocyte sedimentation rate (ESR): VSG

C-reactive protein (CRP): PCR.

VSG, línea roja y PCR, línea azul. En el LES durante infecciones (a) y durante brotes (b).

Reproducido de: Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? Lupus [Internet]. 2016;25(11):1173–9.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203316651742>

9. Velocidad de sedimentación globular (VSG)

La VSG, uno de los marcadores más antiguos y ampliamente utilizados de inflamación sistémica y lesión tisular, ha perdido su utilidad con el tiempo, principalmente debido a su falta de especificidad. Sin embargo, la VSG todavía se propone como una herramienta útil para el diagnóstico o el seguimiento de la actividad de la enfermedad en algunas enfermedades autoinmunes e inflamatorias sistémicas, como la AR, la polimialgia reumática o la arteritis de células gigantes. En términos generales, puede estar incrementado en enfermedades infecciosas, inflamatorias o neoplásicas (32).

9.1.Utilidad clínica

Los médicos necesitan con frecuencia distinguir las reactivaciones del lupus y las condiciones infecciosas, y la importancia de la VSG y la PCR parece ser diferentes. Aunque la VSG es un marcador inespecífico de inflamación, su utilidad en el LES no debe descuidarse ya que parece ser un biomarcador que ayuda en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Es importante describir un punto de corte específico para la VSG en el LES para el seguimiento de los pacientes, y se han propuesto niveles de hasta 25-30 mm/h como límite superior del rango normal (32).

9.2.Inmunopatogenia

Con respecto a los mecanismos del aumento de la VSG, se sabe que cualquier factor que altere la superficie, la forma o las propiedades eléctricas de los glóbulos rojos puede influir en su agregación. Además, la adhesividad de los glóbulos rojos también puede verse influenciada por muchos otros factores, como niveles altos de inmunoglobulinas, PCR, colesterol y triglicéridos, así como por anemia, niveles bajos de albúmina o niveles altos de fibrinógeno, eventos que pueden darse, en mayor o menor medida, en el LES (32).

9.3.Antecedentes

Los niveles de VSG superiores a 25 mm/h están fuertemente asociados con la actividad del LES. Sin embargo, no está considerada en los puntajes del SLEDAI. De todos modos, el seguimiento prospectivo cada 3 meses de 120 pacientes mostró que la VSG, así como la anemia, la linfopenia y los títulos de ANA, pueden predecir la aparición de brotes en el próximo año de seguimiento. En otra cohorte de pacientes con LES, la VSG, las fracciones del complemento y el aDNA demostraron ser útiles para la evaluación de la actividad de la enfermedad (32).

Se definieron cuatro intervalos para los valores de VSG en LES: primero, los niveles menores a 25 mm/h se consideran normales; segundo, aquellos entre 25 y 50 mm/h como elevación leve de la VSG; tercero, los valores de 51 a 75 mm/h se consideran elevaciones moderadas de la VSG; y cuarto, se observó una VSG de más de 75 mm/h como elevación marcada. Curiosamente, la magnitud del aumento de la VSG parece ser diferente según el tipo de alteración de los órganos: se informa que la mediana de los niveles de VSG es más alta en el caso de compromisos cutáneos, cardíacos o renales (hasta 80-90 mm/h), y más baja cuando hay afectación articular, hematológica

o pulmonar (alrededor de 60 mm/h). Otra observación sobre la VSG se relaciona con el riesgo global de muerte en el LES: una VSG inicial elevada se asoció con un mayor riesgo de muerte en estos pacientes (32).

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio cuantitativo de diseño correlacional de corte transversal, fueron estudiados 28 individuos (N), 22 mujeres y 6 varones, con edades comprendidas entre los 17 y 69 años. Los mismos concurren a los servicios de Reumatología del Hospital Escuela "Gral José de San Martín" y del Hospital "Ángela Iglesia de Llano" de la ciudad de Corrientes, desde marzo a mayo del año 2022. De la población estudiada (N), 8 son pacientes internados (6 mujeres y 2 varones) en las instituciones mencionadas, y 20 ambulatorios.

En las etapas del desarrollo se respetaron todas las medidas de bioseguridad estandarizadas, así como las vigentes por la pandemia COVID-19.

El proceso analítico total se llevó a cabo, ordenadamente, siguiendo las siguientes etapas:

- 1) Etapa pre-analítica
 - Muestras de suero: determinaciones de proteína C reactiva, auto-anticuerpos y fracciones del complemento.
 - Muestras de primera orina de la mañana: orina completa.
 - Muestras de orina de 24 h: determinación de proteinuria y clearance de creatinina.
 - Muestras de sangre entera anticoagulada con citrato de sodio o sales de EDTA: determinación de velocidad de sedimentación globular.

Una vez recibidas las muestras de sangre u orina, se verificó en cada una de ellas que su codificado o rotulado sea el que corresponda según el paciente. Luego, se procedió a su conservación o transporte (desde el área de recepción hasta la de procesamiento), según si se procesaba a la brevedad, o no.

Previo al procesamiento de las muestras se valoró el estado de las mismas atendiendo a la presencia de sustancias interferentes: hemólisis, ictericia, lipemia (para el caso de muestras de sangre) y cuerpos extraños dentro del recipiente de orina. En este punto, se tuvo en cuenta como buena práctica, tomar una alícuota de las muestras con el fin de preservar un volumen que sería destinado a otras determinaciones que pudieran solicitarse. Luego, se separó el suero de las muestras de sangre sin anticoagulante (en otro tubo rotulado).

Habiendo completado esta etapa, se procedió a analizar las muestras según las técnicas inmunoserológicas y de química clínica enlistadas en el ítem 2.

2) Etapa analítica

Durante esta etapa, se desarrollaron las siguientes técnicas:

- IFI: ANA y aDNA (Biocientífica).
- ELISA heterogéneo: aCCP3, aCL (IgG e IgM) y aβ2Gpl (IgG e IgM), ENA-4 (Orgentec).
- Inmunodifusión radial cuantitativa: C3 y C4 (IAC internacional).
- Análisis de orina completo (ACON BIOTECH).
- Método colorimétrico: proteinuria de 24 h (BioSystems).
- Método cinético: creatinina en sangre y orina de 24 h (BioSystems).

- Aglutinación directa: PCR (Wiener).
- Método de Westergreen: VSG.

Todas las técnicas se llevaron a cabo de acuerdo con las recomendaciones de los fabricantes. Las pruebas de IFI se realizaron utilizando el microscopio de fluorescencia OLYMPUS BX40 con aumento de 40x y el resto de las determinaciones, con los insumos y equipamiento disponibles en el Área de Inmunoserología del Laboratorio Central del Hospital Escuela “Gral José de San Martín” de la ciudad de Corrientes.

3) Etapa post-analítica

Se realizó la siguiente concatenación de subprocesos:

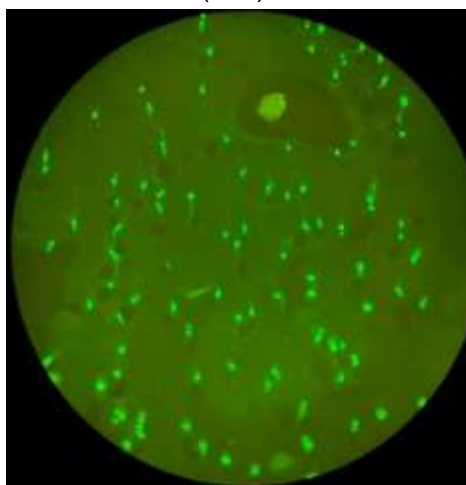
- a) Se validaron analíticamente los resultados.
 - b) Se aplicaron intervalos de referencia o valores de corte según edad, sexo, estado fisiológico del paciente, entre otros.
 - c) Se validaron clínicamente los resultados (por consulta a registros internos, bibliografía, historia clínica del paciente, entre otros).
- En los casos donde se halló total congruencia entre los resultados de los pasos a) y c), se procedió al paso d).
- d) Análisis estadístico: los datos fueron cargados en una planilla electrónica (Excel 2016) y analizados mediante el paquete estadístico provisto por el mismo para su posterior discusión. Se aplicó estadística descriptiva para el análisis de los datos.

RESULTADOS

De la población estudiada (N), el 89% (24/28) de los pacientes correspondió a individuos con diagnóstico de LES y el 11% (3/28) restante, con diagnóstico (o sospecha diagnóstica) de enfermedad autoinmune distinta al LES (principalmente vasculitis). De los pacientes con LES, se dispuso información clínica (historia clínica, registros internos, otros) para el 86% (24/28) de los casos. En esta subpoblación, se observó que el 71% (17/24) de los pacientes presentó diagnóstico de NL por biopsia y/o nefropatía lúpica al momento de su estudio (confirmada clínicamente).

De los 28 pacientes estudiados, al 96% (27/28) se le solicitó determinación de aDNAds por sospecha clínica de actividad del LES y/o presencia de NL, presentando el 46% (13/28) un resultado POSITIVO al momento del análisis (figura 11) (anexo I).

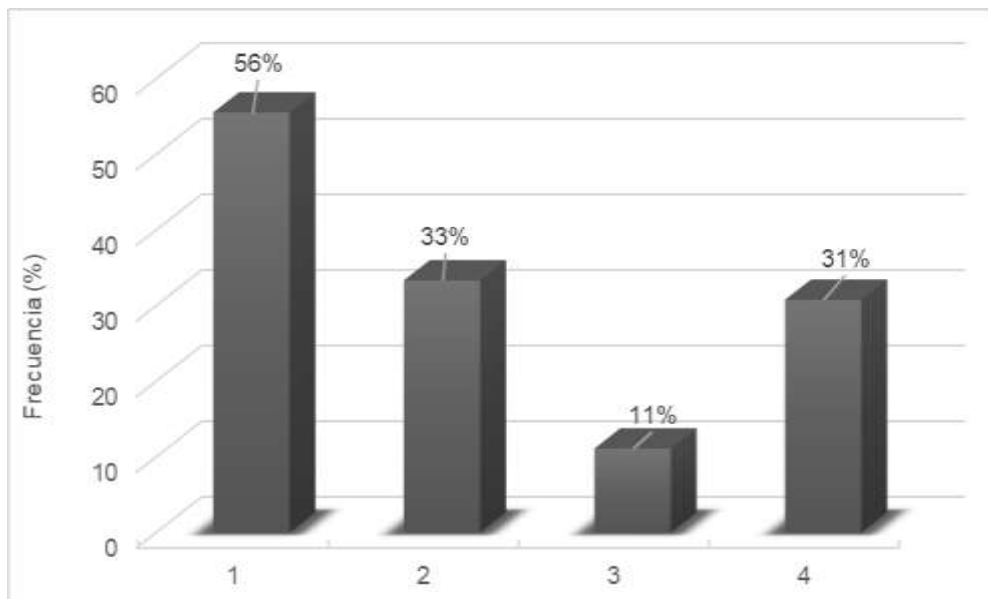
Figura 11. IFI. Sustrato: *Crithidia luciliae*. Fluorescencia positiva (40x).



La determinación de ANA se solicitó al 46% (13/28) de los pacientes estudiados, como un marcador diagnóstico. En este caso se observó que el 69% (9/13) de los pacientes presentó un resultado ANA POSITIVO al momento del análisis (anexo II). Entre ellos, el 56% (5/9) presentó un patrón AC-1-Nuclear Homogéneo (figura 12), el 33% (3/9) un patrón AC-4-Nuclear Granular Fino (figura 13), y el 11% (1/9) restante un patrón AC-5-Nuclear Granular Grueso (figura 14) (gráfico 1). Es importante mencionar que las fotografías adjuntas fueron tomadas por la que suscribe durante el desarrollo de su práctica electiva.

En el 44% (4/9) de los casos, el título obtenido fue 1/640, con presencia de distintos patrones.

Gráfico 1. Frecuencia relativa porcentual de los patrones de fluorescencia observados en la subpoblación estudiada (n=13).



Leyenda:
 1: Patrón AC-1-Nuclear Homogéneo
 2: Patrón AC-4 -Nuclear Granular Fino
 3: Patrón AC-5- Nuclear Granular Grueso
 4: Patrón AC-0-Negativo

Figura 12. IFI. Sustrato: Línea celular HEp-2. Patrón AC-1-Nuclear Homogéneo (40x).

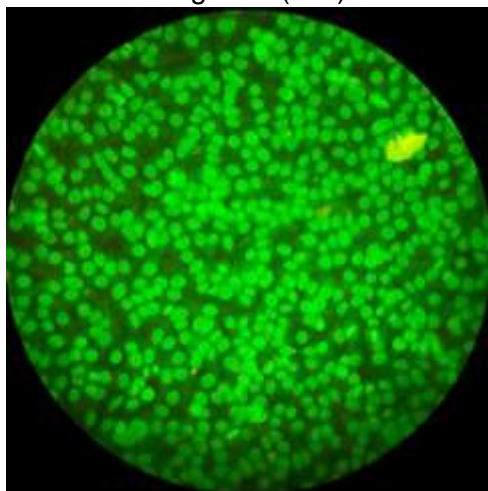


Figura 13. IFI. Sustrato: Línea celular HEp-2. Patrón AC-4-Nuclear Granular Fino (40x).

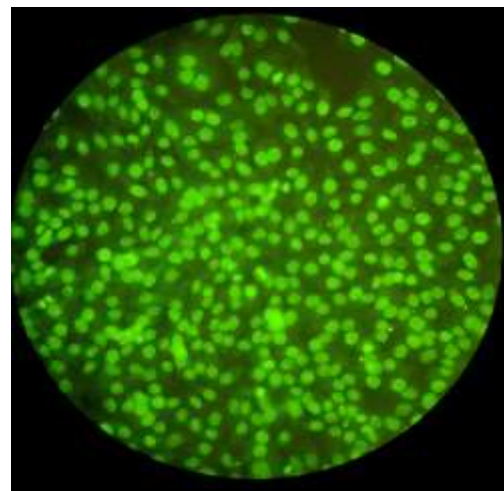
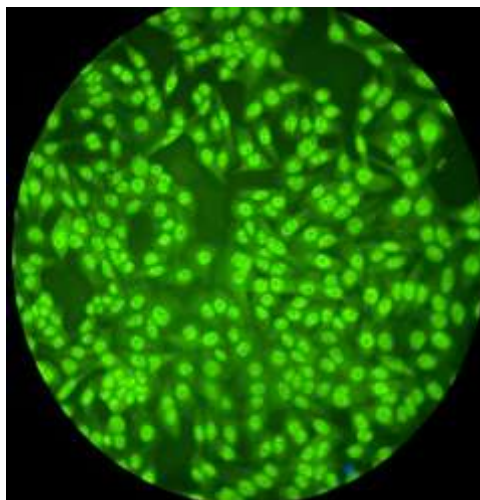


Figura 14. IFI. Sustrato: Línea celular HEP-2. Patrón AC-5-Nuclear Granular Grueso (40x).



A partir del estudio de aENA se observó que un 33% (2/6) resultó POSITIVO para aSSA/Ro y un 13% para aRNP (1/8) (anexo III). En las determinaciones de aCL (IgG e IgM) y α 2GPI (IgG e IgM), no se observó POSITIVIDAD (anexo IV), en cambio, en las de aCCP3 se obtuvo un solo caso POSITIVO (anexo V).

Otro marcador de actividad fue la complementemia (C3 y C4), realizándose al 86% (24/28) de los pacientes estudiados. En este grupo se vió que el 17% (4/24) presentó valores de C3 disminuídos, mientras que el 54% (13/24), valores de C4 disminuídos (anexo VI).

El resto de las determinaciones séricas correspondieron a creatininemia y PCR. La primera se realizó al 61% (17/28) de los pacientes analizados, mientras que la segunda al 39% (11/28) (anexos VII y VIII, respectivamente). Por otro lado, se observó que dentro de los pacientes en los que se evaluó creatininemia, el 41% (7/17) presentó valores por encima de los normales. Al grupo de pacientes a los que se cuantificó PCR, el 18% (2/11) presentó REACTIVIDAD.

En cuanto a las determinaciones urinarias, el análisis de orina completa resultó con un sedimento anormal en el 36% (4/11) (anexo IX). Dentro de ese porcentaje, el 50% (2/4) presentó hematíes (10-15 / C) en el estudio del sedimento. La proteinuria de 24 h superior a 0,15 g/24 h se encontró en el 80% (8/10) de los pacientes estudiados (anexo X). La estimación del IFG solo se solicitó para el 7% (2/28) de los pacientes, obteniéndose en un 50% (1/2) de los casos valores menores a 90 mL/ min/ 1,73 m² de superficie corporal (anexo XI).

La VSG se determinó en un 57% (16/28) de los pacientes (anexo XII), encontrándose dentro de esta subpoblación un 44% (7/16) con valores elevados respecto a los valores normales correspondientes al sexo.

La bondad de cada biomarcador de actividad de este estudio se evaluó individualmente mediante los siguientes atributos probabilísticos: Sensibilidad Diagnóstica (Sd), Especificidad Diagnóstica (Ed), Valor Predictivo de la Prueba Positiva (VPPP) y Valor Predictivo de la Prueba Negativa (VPPN) (anexo XIII. Fórmulas para la valoración de pruebas diagnósticas) (tablas 4-13).

Tabla 4. Valoración de aDNAs como marcador de actividad.

aDNAs Marcador de actividad		Población testada (n=24)		
		Individuos con la afección	Individuos sin la afección	TOTAL
Resultados obtenidos al aplicar la prueba	Prueba positiva	13	0	13
	Prueba negativa	4	7	11
TOTAL		17	7	24

Tabla 5. Valoración de aDNAs como marcador de actividad.

$Sd = 13/13+4 = 0,7647 = 76,47\%$	$Ed = 7/7+0 = 1 = 100\%$
$VPPP = 13/13+0 = 1 = 100\%$	$VPPN = 7/7+4 = 0,6364 = 63,64\%$

- Afectados que dan prueba positiva = verdaderos positivos (VP)= 13
- No afectados, que dan la prueba negativa = verdaderos negativos (VN)= 7
- No afectados, que dan la prueba positiva = falsos positivos (FP)= 0
- Afectados que dan la prueba negativa = falsos negativos (FN)= 4

Tabla 6. Valoración de hipocomplementemia a razón de C4 como marcador de actividad.

Hipocomplementemia (C4) Marcador de actividad		Población testada (n=21)		
		Individuos con la afección	Individuos sin la afección	TOTAL
Resultados obtenidos al aplicar la prueba	Prueba positiva	8	4	12
	Prueba negativa	6	3	9
TOTAL		14	7	21

Tabla 7. Valoración de hipocomplementemia a razón de C4 como marcador de actividad.

$Sd = 8/8+6 = 0,5714 = 57,14\%$	$Ed = 3/3+4 = 0,4286 = 42,86\%$
$VPPP = 8/8+4 = 0,6667 = 66,67\%$	$VPPN = 3/3+6 = 0,3333 = 33,33\%$

- Afectados que dan prueba positiva = VP= 8
- No afectados, que dan la prueba negativa = VN= 3
- No afectados, que dan la prueba positiva = FP= 4
- Afectados que dan la prueba negativa = FN= 6

Tabla 8. Valoración de hipocomplementemia a razón de C3 ó C4 como marcador de actividad.

Hipocomplementemia (C3 o C4) Marcador de actividad		Población testada (n=21)		
		Individuos con la afección	Individuos sin la afección	TOTAL
Resultados obtenidos al aplicar la prueba	Prueba positiva	9	4	13
	Prueba negativa	5	3	8
TOTAL		14	7	21

Tabla 9. Valoración de hipocomplementemia a razón de C3 ó C4 como marcador de actividad.

$Sd = 9/9+5 = 0,6429 = 64,29\%$	$Ed = 3/3+4 = 0,4286 = 42,86\%$
$VPPP = 9/9+4 = 0,6923 = 69,23\%$	$VPPN = 3/3+5 = 0,3750 = 37,50\%$

- Afectados que dan prueba positiva = VP= 9
- No afectados, que dan la prueba negativa = VN= 3
- No afectados, que dan la prueba positiva = FP= 4
- Afectados que dan la prueba negativa = FN= 5

Tabla 10. Valoración de hipocomplementemia a razón de C3 y C4 como marcador de actividad.

Hipocomplementemia (C3 y C4) Marcador de actividad		Población testada (n=21)		
		Individuos con la afección	Individuos sin la afección	TOTAL
Resultados obtenidos al aplicar la prueba	Prueba positiva	3	0	3
	Prueba negativa	11	7	18
TOTAL		14	7	21

Tabla 11. Valoración de hipocomplementemia a razón de C3 y C4 como marcador de actividad.

$Sd = 3/3+11 = 0,2143 = 21,43\%$	$Ed = 7/7+0 = 1 = 100\%$
$VPPP = 3/3+0 = 1 = 100\%$	$VPPN = 7/7+11 = 0,3889 = 38,89\%$

- Afectados que dan prueba positiva = VP= 3
- No afectados, que dan la prueba negativa = VN= 7
- No afectados, que dan la prueba positiva = FP= 0
- Afectados que dan la prueba negativa = FN= 11

Tabla 12. Valoración de VSG y PCR como marcadores de actividad.

Niveles altos de VSG y bajos de PCR Marcador de actividad		Población testeada (n=8)		
		Individuos con la afección	Individuos sin la afección	TOTAL
Resultados obtenidos al aplicar la prueba	Prueba positiva	2	0	2
	Prueba negativa	4	1	5
TOTAL		6	1	7

Tabla 13. Valoración de VSG y PCR como marcadores de actividad.

$Sd = 2/2+4 = 0,3333 = 33,33\%$	$Ed = 1/1+0 = 1 = 100\%$
$VPPP = 2/2+0 = 1 = 100\%$	$VPPN = 1/1+4 = 0,2 = 20\%$

- Afectados que dan prueba positiva = VP= 2
- No afectados, que dan la prueba negativa = VN= 1
- No afectados, que dan la prueba positiva = FP= 0
- Afectados que dan la prueba negativa = FN= 4

Vale aclarar que la población estudiada en cada caso cumplió por lo menos uno de los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Diagnóstico de NL.
- ✓ Proteinuria mayor a 0,15 g/24 h.
- ✓ Sedimento urinario anormal.

Por lo tanto, el cálculo probabilístico solo se realizó sobre aquellos individuos de los cuales se disponía historia clínica y/o registros internos.

DISCUSIÓN

La prueba ANA por IFI HEP-2 es extremadamente sensible para el diagnóstico de LES, ya que el 82% (9/11) de los pacientes con sospecha clínica de LES (anexo II) presentó un resultado ANA POSITIVO con título mayor a 1/80 al momento del análisis. Esto explica por qué ANA por IFI HEP-2 se ha establecido como criterio de entrada en la versión EULAR/ACR-2019. Además, se observó que todos los títulos obtenidos fueron mayores a 1/320, tal como se menciona en la bibliografía de referencia (sección 1.3.). Otra información relevante que brindó esta prueba fue la frecuencia relativa de los patrones de tinción encontrados (gráfico 1), donde además se observó para algunos casos una correlación horizontal con la positividad en otros marcadores, por ejemplo, se observó un caso con patrón AC-4-Nuclear Granular Fino y aRo/SSA positivo (anexo III). Esto se explica por los autoantígenos asociados a dichos patrones (DNAds, nucleosomas, histonas y ribonucleoproteínas ENA) y a su vez al LES (11).

En cuanto a la valoración de aDNAds, se observó una excelente correlación entre los parámetros obtenidos en este trabajo (tablas 4 y 5) y los antecedentes reportados para el mismo como marcador de actividad (sección 2.3.) (EULAR/ACR-2019). Los falsos negativos obtenidos (tabla 4) podrían deberse a: 1) la concentración de anticuerpos varía con la patología del LES a lo largo del tiempo, 2) los anticuerpos pueden

depositarse en el tejido renal y no ser detectables en el suero, 3) los brotes no nefríticos no siempre van acompañados de anticuerpos aDNAs y 4) no todas las subclases de anticuerpos aDNAs son patogénicas y están asociadas con la actividad de la enfermedad y a la insuficiencia renal (14).

Otro marcador con el que se obtuvieron resultados satisfactorios en el orden de lo esperado (sección 3.3.) fue la hipocomplementemia de C4 (tablas 6 y 7), destacando además su mayor frecuencia, en comparación a C3 en la subpoblación estudiada (anexo VI). Sin embargo, se evidenció que considerando a una de las dos fracciones del complemento disminuidas (es decir C3 o C4), mejoraron Sd, VPPP y VPPN para este marcador (tablas 8 y 9). Por otro lado, cuando se calcularon dichos parámetros para los casos que presentaron C3 y C4 disminuidos (simultáneamente), aumentó Ed, VPPP y VPPN del test, a expensas de la disminución de la Sd (tablas 10 y 11). Por lo tanto, en este sentido también se lograron resultados consistentes al sistema de puntuación EULAR/ACR-2019 (tabla 1).

No se encontraron aPL en la subpoblación estudiada (anexo III). Sin embargo, se constató como antecedente gineco-obstétrico (de algunas historias clínicas y entrevistas hechas a pacientes lúpicas asistidas) abortos espontáneos o pérdida fetal, hecho que sugiere como probable la presencia de estos anticuerpos en algún momento de la evolución del LES en dichas pacientes.

En la subpoblación estudiada (4/28) se obtuvo solo un caso de aCCP3 positivo (anexo V), lo que se interpretó como un probable Rhupus a confirmar con la búsqueda de artritis erosiva por rayos X. No obstante, debe tenerse presente que este marcador puede presentarse como FN en un porcentaje relevante de casos (secciones 5.2 y 5.3.). Por otro lado, cabe destacar que en un gran número de los pacientes asistidos se encontraron antecedentes osteomioarticulares. Por ejemplo, antecedentes de haber sufrido en algún momento de su enfermedad artralgias bilaterales en pequeñas y grandes articulaciones (sin signos de flogosis), o bien diagnóstico de AR y tratamiento con Metrotexato. Ambas observaciones son consistentes con la alta heterogeneidad y frecuencia en la que pueden presentarse estas manifestaciones en los pacientes lúpicos (21).

Ya que la literatura arroja informes contradictorios sobre el papel de los aENA en la evaluación de la actividad del LES (sección 6.1.), en este trabajo se los determinó en carácter de biomarcadores clínicos e inmunológicos de daño órgano-específico para esta enfermedad, y no como marcadores de actividad. Los resultados de aSSA/Ro y aRNP (anexo III) son coincidentes con la bibliografía referencial (sección 6.1. y sección 6.2., respectivamente). Ahora bien, el hecho de no haber obtenido ningún caso positivo de aSm puede deberse a: 1) estos anticuerpos tienen baja Sd en pacientes lúpicos (sección 6.2.) y 2) al bajo número de pacientes testeados para esta determinación (7/28).

Las determinaciones urinarias evidenciaron perfiles esperables para NL en actividad (anexos IX y X). Frecuentemente se presetan con aumentos en los niveles de creatininemia para los mismos pacientes (anexo VIII). Esta coherencia encontrada con la literatura (sección 7.3.) es la base de por qué se eligieron a dichos parámetros como criterios de inclusión en la valoración de las pruebas diagnósticas (tablas 4-13). Se destaca además que aquellos pacientes que no presentaron sedimento urinario patológico y/o proteinuria glomerular fue porque se hallaban en fase de remisión de su enfermedad (sección 7.1.) (y solo acudieron a consulta por control u otras enfermedades) o tenían manifestaciones lúpicas distintas a las renales (como por ejemplo vasculitis secundaria al LES). Por último, la estimación del IFG de los dos pacientes a los cuales se les solicitó esta determinación, arrojó valores disminuidos

(anexo XI), compatibles con un estadio 2 según la clasificación de las ERC dada por la Fundación Nacional del Riñón en el año 2002 (NKF-2002), correspondiendo por ello a un daño renal crónico.

La PCR y VSG como marcadores de actividad también se comportaron conforme a lo predicho por la bibliografía (tablas 12 y 13). En el caso de la primera se observó que al considerar valores disminuidos en vez de aumentados las probabilidades referidas a validez (Sd y Ed) y seguridad (VPPP y VPPN) de la prueba mejoraban. Sin embargo, se enfatiza que este marcador no se recomienda para el seguimiento de la NL puesto que su cinética no parece ser similar en todos los pacientes evaluados (sección 8.3.). La razón de estas discrepancias podría asociarse a la supresión en su síntesis y secreción por parte del IFN tipo I y la IL-6, como así también por la presencia de aPCR (sección 8.2.). Por otro lado, es necesario resaltar que los niveles de PCR parecen aumentar drásticamente en pacientes con historia de infecciones concomitantes, serositis, afectación musculoesquelética y/o hematológica (sección 8.3.). El análisis simultáneo de la VSG y PCR mejora su bondad como marcador, aunque se pierda Sd. Los resultados (anexo XII) demuestran que todos los pacientes que presentaron una VSG aumentada en la primera hora fue en niveles superiores a los 25 mm, mientras que los incrementos marcados (más de 75 mm/ h) se observaron en conjunto con títulos elevados de ANA (anexo II y XII), linfopenia para la edad y niveles bajos de albúmina, todas estas observaciones son coherentes a lo encontrado en la bibliografía (secciones 9.2. y 9.3.).

CONCLUSIÓN

La NL es una de las manifestaciones visuales más frecuentes y severas del LES. La inmunopatogenia de esta enfermedad deviene no solo de alteraciones inmunológicas del sistema inmune innato y adaptativo, sino también de factores genéticos, ambientales y de disrupciones hormonales. Esto explica el por qué de la amplia heterogeneidad clínica y laboratorial de esta enfermedad y fundamenta la especial atención que debe prestarse a las pruebas de laboratorio de manera integrada, ya que pueden confirmar el diagnóstico, como así también clasificar la enfermedad, predecir brotes y su pronóstico, detectar actividad y estimar severidad desde intervenciones menos invasivas pero que igualmente proporcionan una imagen fiable de lo que está sucediendo a nivel del tejido renal.

REFERENCIAS

- (1) Caster DJ, Powell DW. Utilization of biomarkers in lupus nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 7];26(5):351–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7001747/>
- (2) Raimbourg Q, Daugas É. Atteintes rénales du lupus. *Nephrol Ther* [Internet]. 2019;15(3):174–89. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725518306527>
- (3) Serra-García L, Barba PJ, Morgado-Carrasco D. FR-Criterios de clasificación 2019 del lupus eritematoso sistémico. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731021003720>
- (4) Faustini F. Studies on biological treatment and biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus-longterm effects, risk factors and predictors of response. [Estocolmo, Suecia]: Karolinska Institutet; 2021.
- (5) Hanrotel-Saliou C, Segalen I, Le Meur Y, Youinou P, Renaudineau Y. Glomerular antibodies in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 8];40(3):151–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20414746/>
- (6) Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol* [Internet]. 2017;185:10–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661616302571>
- (7) Acosta Colmán I, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Clinical and laboratory manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Mem Inst Investig Cienc Salud* [Internet]. 2016;14(1):94–104. Available from: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n1/v14n1a14.pdf>
- (8) Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Antinuclear antibodies. *Reumatol Clin* [Internet]. 2010;6(4):224–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X09002435>
- (9) Rodríguez N, Buzzi C, Cairolí E, Coelho Andrade LE, Danza Á, Montenegro C, et al. 1er Consenso Uruguayo de Anticuerpos Antinucleares Departamento de Laboratorio Clínico, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital de Clínicas Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Pasteur. *Rev Med Urug (Montev)* [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 8];35(4):147–83. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S168803902019000400147&script=sci_arttext
- (10) Qi S, Chen Q, Xu D, Xie N, Dai Y. Clinical application of protein biomarkers in lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus* [Internet]. 2018;27(10):961203318773643. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318773643>
- (11) Andrade LEC, Damoiseaux J, Vergani D, Fritzler MJ. Antinuclear antibodies (ANA) as a criterion for classification and diagnosis of systemic autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun* [Internet]. 2022 [citado el 9 de julio de 2022];5(100145):100145. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100145>
- (12) Flores-Mendoza G, Sansón SP, Rodríguez-Castro S, Crispín JC, Rosetti F. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Trends Mol Med* [Internet]. 2018 [citado el 23 de febrero de 2022];24(4):364–78. Available from: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(18\)30027-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491418300273%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(18)30027-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491418300273%3Fshowall%3Dtrue)
- (13) Rekvig OP, Kalaaji M, Nossent H. Anti-DNA antibody subpopulations and lupus nephritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2004 [cited 2022 Feb 8];3(2):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15003181/>

- (14) Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules* [Internet]. 2021 [citado el 4 de abril de 2022];11(7):928
- (15) Murphy K, Travers P, Walport M. *Inmunobiología de Janeway*. S.N; 2014.
- (16) Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A review of complement activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2021;23(3):16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-021-00984-1>
- (17) Diez-Ewald M. Antiphospholipid antibodies. Review. *Invest Clin* [Internet]. 1993 [cited 2022 Feb 9];34(3):143–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8155777/>
- (18) Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 9];49(12):696–741. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679358/>
- (19) Sène D, Piette J-C, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2008;7(4):272–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997207001401>
- (20) Mendez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Orsorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2018;25(2):112–25. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcr/v25n2/0121-8123-rcr-25-02-112.pdf>
- (21) Ceccarelli F, Sciandrone M, Perricone C, Galvan G, Cipriano E, Galligari A, et al. Biomarkers of erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: Application of machine learning models. *PLoS One* [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 9];13(12):e0207926. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6279013/>
- (22) Van Delft MA, Jones J, Verheul Mk, Böhringer, S, et al. The combination of three autoantibodies, ACPA, RF and anti-CarP antibodies is highly specific for rheumatoid arthritis: implications for very early identification of individuals at risk to develop rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 70(11). 2018;1721–31.
- (23) Agarwal S, Harper J, Kiely PDW. Concentration of antibodies to extractable nuclear antigens and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2009;18(5):407–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203308097784>.
- (24) Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2009;8(7):632–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.010>
- (25) Aden T. Startseite. En: Google Analytics. München: Carl Hanser Verlag GmbH & Co. KG; 2012. p. 317–70.
- (26) Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, et al. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2015 [citado el 12 de mayo de 2022];54(3):405–12. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/54/3/405/1795319?login=true>
- (27) Kwon OC, Lee JS, Ghang B, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B, et al. Predicting eventual development of lupus nephritis at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018;48(3):462–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.012>
- (28) Kokuina E. Autoanticuerpos como biomarcadores de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2014 [citado el 9 de julio de 2022];53(2):201–23. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000200009
- (29) Reyes AD. Laboratorio en las nefropatías [Internet]. 2021. Available from: <https://drive.google.com/drive/folders/1ola-BteTRgjBMQfw8rxQkJnCCQEdvDB5>
- (30) Inserra F, Angerosa M. Documento de Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. *Acta Bioquim Clin*

Latinoam [Internet]. 2013 [citado el 11 de febrero de 2022];47(3):0–0. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-29572013000300014&script=sci_arttext

- (31) Guedes Marques M, Cotovio P, Ferrer F, Silva C, Botelho C, Lopes K, et al. Random spot urine protein/creatinine ratio: a reliable method for monitoring lupus nephritis? Clin Kidney J [Internet]. 2013;6(6):590–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sft118>
- (32) Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? Lupus [Internet]. 2016;25(11):1173–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203316651742>

ANEXOS

Anexo I. Determinación de aDNAds.

aDNAds							
Paciente N°	Ambulatorio (A) / Internado (I)	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Método	Resultado	Título
16077	A	50	M	LES	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Negativo	
16228	A	59	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Negativo	
15907	A	57	M	Vasculitis	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Negativo	
15080	A	46	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Positivo	Mayor de 1/80
15962	A	51	F	Lupus neuropsiquiátrico	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Negativo	
16129	I	32	F	LES - Sme Linfoproliferativo (masa tipo Burkitt)	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Negativo	
16075	I	30	F	NL grado IV Fractura vertebral	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Negativo	
16076	A	34	M	LES Sme Nefrótico	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Positivo	Mayor de 1/80
15871	A	17	F	Vasculitis	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Negativo	
15669	I	54	M	Vasculitis	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Positivo	Mayor de 1/80
16074	I	32	M	LES Sme Nefrótico	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Positivo	Mayor de 1/80
16360	A	18	F	Sospecha de EMTC	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Crithidia luciliae	Negativo	

Paciente N°	Ambulatorio (A) / Internado (I)	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Método	Resultado	Título
16359	A	33	F	Sospecha de EMTC	Inmunofluorescencia Indirecta	Negativo	
					Sustrato: Crithidia luciliae		
51765	A	22	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta	Negativo	
					Sustrato: Crithidia luciliae		
101204	A	69	M	LES	Inmunofluorescencia Indirecta	Positivo	Mayor de 1/160
					Sustrato: Crithidia luciliae		
67022	A	29	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta	Negativo	
					Sustrato: Crithidia luciliae		
97193	A	41	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta	Negativo	
					Sustrato: Crithidia luciliae		
125532	A	41	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta	Positivo	Mayor de 1/40
					Sustrato: Crithidia luciliae		
127947	A	40	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta	Positivo	Mayor de 1/40
					Sustrato: Crithidia luciliae		
128562	A	22	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta	Positivo	Mayor de 1/320
					Sustrato: Crithidia luciliae		
130819	A	45	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta	Positivo	1/40
					Sustrato: Crithidia luciliae		
130450	A	29	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta	Negativo	
					Sustrato: Crithidia luciliae		
130125	A	36	F	LES	Inmunofluorescencia Indirecta	Negativo	
					Sustrato: Crithidia luciliae		
1912	I	24	F	Nefritis lúpica Global y difusa. Clase IV	Inmunofluorescencia Indirecta	Positivo	44835
					Sustrato: Crithidia luciliae		
14647	I	24	F	Nefritis lúpica proliferativa mesangial. Clase II Sme Nefrótico	Inmunofluorescencia Indirecta	Positivo	44835
					Sustrato: Crithidia luciliae		
14676	I	27	F	Nefritis lúpica- IRC -HTA post COVID19 - Sme Ascítico Edematoso	Inmunofluorescencia Indirecta	Positivo	1/20
					Sustrato: Crithidia luciliae		
51603	I	40	F	LES Anemia	Inmunofluorescencia Indirecta	Positivo	1/40
					Sustrato: Crithidia luciliae		

Anexo II. Determinación de ANA.

ANA/FAN						
Paciente N°	Diagnóstico	Método	Resultado	Patrón de Fluorescencia	Título	Valores de referencia
15907	Vasculitis	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Negativo			AC-0-Negativo
15080	LES	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Positivo	AC-1- Nuclear Homogénea	Mayor de 1/640	AC-0-Negativo
16076	LES Sme Nefrótico	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Positivo	AC-1- Nuclear Homogéneo	Mayor de 1/320	AC-0-Negativo
15871	Vasculitis	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Negativo			AC-0-Negativo
16360	Sopecha de EMTC	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Negativo			AC-0-Negativo
16359	Sospecha de EMTC	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Negativo			AC-0-Negativo
51765	LES	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Positivo	AC-4- Nuclear Granular Fino	Mayor de 1/2560	AC-0-Negativo
67022	LES	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Positivo	AC-4- Nuclear Granular Fino	Mayor de 1/1280	AC-0-Negativo
130450	LES	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Positivo	AC-1- Nuclear Homogéneo	Mayor de 1/640	AC-0-Negativo
130125	LES	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Positivo	AC-1- Nuclear Homogéneo	Mayor de 1/640	AC-0-Negativo
14647	Nefritis lúpica proliferativa mesangial. Clase II Sme Nefrótico	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Positivo	AC-4- Nuclear Granular Fino	Mayor de 1/320	AC-0-Negativo
14676	Nefritis lúpica- IRC HTA post COVID19 - Sme Ascítico Edematoso	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Positivo	AC-5- Nuclear Granular Grueso	Mayor de 1/640	AC-0-Negativo
51603	LES Anemia	Inmunofluorescencia Indirecta Sustrato: Línea celular HEP-2	Positivo	AC-1- Nuclear Homogéneo	Mayor de 1/1280	AC-0-Negativo

Anexo III. Determinación de aENA.

ENA: aSSA/Ro					
Paciente N°	Diagnóstico	Método	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
15907	Vasculitis	ELISA	Negativo	Menor de 25	U/mL
16076	LES Sme Nefrótico	ELISA	Negativo	Menor de 25	U/mL
51765	LES	ELISA	Negativo	Menor de 25	U/mL
67022	LES	ELISA	Positivo > 253	Menor de 25	U/mL
130996	LES	ELISA	Negativo	Menor de 25	U/mL
130125	LES	ELISA	Positivo > 2.29	Index menor de 1.2	
ENA: aSSB/La					
15907	Vasculitis	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
16076	LES Sme Nefrótico	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
51765	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
67022	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
130996	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
130125	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	

ENA: aSm					
Paciente N°	Diagnóstico	Método	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
15907	Vasculitis	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
16076	LES Sme Nefrótico	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
16360	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
16359	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
51765	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
67022	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
130996	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
ENA: aRNP					
15907	Vasculitis	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
16076	LES Sme Nefrótico	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
16360	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
16359	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
51765	LES	ELISA	Positivo 3,43	Index menor de 1.2	
67022	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
130996	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	
130125	LES	ELISA	Negativo	Index menor de 1.2	

Anexo IV. Determinación de a β 2Gpl (IgG e IgM).

a β 2Gpl IgG					
Paciente N°	Diagnóstico	Método	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
16074	LES Sme Nefrótico	ELISA	Negativo	menor a 20.0	U/mL
a β 2Gpl IgM					
16074	LES Sme Nefrótico	ELISA	5,0	mayor a 10.0	U/mL

Anexo V. Determinación de aCCP3.

aCCP3					
Paciente N°	Diagnóstico	Método	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
16777	LES	ELISA	Negativo	menor a 20.0	U/mL
16129	LES Masa axilar	ELISA	Negativo	menor a 20.0	U/mL
130450	LES	ELISA	Positivo > 25	menor a 20.0	U/mL
130125	LES	ELISA	Negativo	menor a 20.0	U/mL

Anexo VI. Determinación de C3 y C4.

C3 y C4						
Paciente N°	Diagnóstico	Método	Resultado		Valores de Referencia	Unidades
16077	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	190,8	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	21,2	C4 20.0-40.0	
16228	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	221,2	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	33,7	C4 20.0-40.0	
15907	Vasculitis	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	99,1	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	14,3	C4 20.0-40.0	
15962	Lupus neuropsiquiátrico	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	142,0	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	17,0	C4 20.0-40.0	
16129	LES Masa axilar	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	129,5	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	19,8	C4 20.0-40.0	
16075	LES Fractura vertebral	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	123,2	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	14,3	C4 20.0-40.0	
16076	LES Sme Nefrótico	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	37,0	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	15,6	C4 20.0-40.0	
15871	Vasculitis	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	129,5	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	27,2	C4 20.0-40.0	
15669	Vasculitis	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	149,0	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	35,4	C4 20.0-40.0	
16074	LES Sme Nefrótico	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	23,8	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	5,0	C4 20.0-40.0	
16360	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	135,9	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	24,1	C4 20.0-40.0	
16359	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	213,2	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	37,1	C4 20.0-40.0	
51765	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	79,2	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	9,7	C4 20.0-40.0	
101204	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	142,6	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	23,6	C4 20.0-40.0	
67022	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	102,5	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	18,0	C4 20.0-40.0	
125532	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	95,9	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	14,1	C4 20.0-40.0	
127947	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	151,0	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	25,6	C4 20.0-40.0	

Paciente N°	Diagnóstico	Método	Resultado		Valores de Referencia	Unidades
128562	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	68,80	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	23,1	C4 20.0-40.0	
130819	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	110,8	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	5,9	C4 20.0-40.0	
130996	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	93,0	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	15,7	C4 20.0-40.0	
130125	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	117,0	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	14,8	C4 20.0-40.0	
1912	Nefritis lúpica Global y difusa. Clase IV	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	83	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	36	C4 20.0-40.0	
14647	Nefritis lúpica proliferativa mesangial. Clase II Sme Nefrótico	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	82,2	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	28,8	C4 20.0-40.0	
97193	LES	Inmunodifusión radial cuantitativa	C3	83,9	C3 80.0-193.0	mg/dL
			C4	17,3	C4 20.0-40.0	

Anexo VII. Determinación de PCR.

PCR- Látex					
Paciente N°	Diagnóstico	Método	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
16228	LES	Aglutinación directa	Negativo	Mayor de 5	mg/dL
15907	Vasculitis	Aglutinación directa	Negativo	Mayor de 5	mg/dL
15080	LES	Aglutinación directa	Negativo	Mayor de 5	mg/dL
15962	Lupus neuropsiquiátrico	Aglutinación directa	Negativo	Mayor de 5	mg/dL
15871	Vasculitis	Aglutinación directa	Negativo	Mayor de 5	mg/dL
130450	LES	Aglutinación directa	Negativo	Mayor de 5	mg/dL
130996	LES	Aglutinación directa	Negativo	Mayor de 5	mg/dL
130125	LES	Aglutinación directa	Negativo	Mayor de 5	mg/dL
14647	Nefritis lúpica proliferativa mesangial. Clase II Sme Nefrótico	Aglutinación directa	Negativo	Mayor de 5	mg/dL
14676	Nefritis lúpica- IRC HTA post COVID19 - Sme Ascítico Edematoso	Aglutinación directa	12,0	Mayor de 5	mg/dL
51603	LES Anemia	Aglutinación directa	96	Mayor de 5	mg/dL

Anexo VIII. Determinación de Creatininemia.

Creatinina						
Paciente N°	Sexo	Diagnóstico	Método	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
16228	F	LES	Cinético	1,18	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
15669	M	Vasculitis	Cinético	0,71	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
51765	F	LES	Cinético	0,67	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
101204	M	LES	Cinético	0,79	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
125532	F	LES	Cinético	1,41	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
127947	F	LES	Cinético	1,51	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
128562	F	LES	Cinético	0,93	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
130819	F	LES	Cinético	0,80	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
130450	F	LES	Cinético	0,93	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
130125	F	LES	Cinético	0,87	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
1912	F	Nefritis lúpica Global y difusa. Clase IV	Cinético	59,1	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
14647	F	Nefritis lúpica proliferativa mesangial. Clase II Sme Nefrótico	Cinético	0,93	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
97193	F	LES	Cinético	1,79	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
16074	M	LES Sme Nefrótico	Cinético	2,58	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
16075	F	Glomerulonefritis lúpica (Sme Nefrótico) Fractura vertebral	Cinético	0,82	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
14676	F	Nefritis lúpica- IRC HTA post COVID19 - Sme Ascítico Edematoso	Cinético	7,60	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL
51603	F	LES Anemia	Cinético	0,67	H: 0,70 - 1,30 M: 0,60 - 1,10	mg/dL

Anexo IX. Análisis de orina completa.

Paciente: 15669			
Orina Completa - Examen Físico	Denominación	Resultado	Valores de Referencia
	Color	Amarillo claro	
	Aspecto	Límpido	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Negativo	Negativo
	Densidad	1005	1010 - 1030
	pH	7,0	5,0 - 8,0
	Proteínas	Negativo	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
	Glucosa	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Leucocitos	1/10 C	
	Células epiteliales	1/ 10 C	
Paciente: 101204			
Orina Completa - Examen Físico	Color	Amarillo ámbar	
	Aspecto	Límpido	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Positivo (+)	Negativo
	Densidad	1025	1010 - 1030
	pH	6,0	5,0 - 8,0
	Proteínas	Positivo (+)	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
	Glucosa	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Leucocitos	10-12 / C	
	Células epiteliales	1/ 10 C	
	Hematíes	12-15 / C	
	Cilindros hialinos	1-3 / 10 C	
	Filamentos de mucus	Abundantes	

Paciente: 1912			
Orina Completa - Examen Físico	Denominación	Resultado	Valores de Referencia
	Color	Amarillo Claro	
	Aspecto	Límpido	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Negativo	Negativo
	Densidad	1010	1010 - 1030
	pH	5	5,0 - 8,0
	Proteínas	Positivo (++)	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
	Glucosa	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Leucocitos	4 - 6 / C	
	Células epiteliales	1 - 2 / C	
	Hematíes	No se observan	

Paciente: 127947			
Orina Completa - Examen Físico	Denominación	Resultado	Valores de Referencia
	Color	Amarillo claro	
	Aspecto	Límpido	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Negativo	Negativo
	Densidad	1015	1010 - 1030
	pH	5,0	5,0 - 8,0
	Proteínas	Negativo	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Glucosa	Negativo	Negativo
	Leucocitos	1 / 5 C	
	Células epiteliales	1 / 3 C	
	Hematies	No se observan	
	Filamentos de mucus	Escasos	

Paciente: 130125			
Orina Completa - Examen Físico	Denominación	Resultado	Valores de Referencia
	Color	Amarillo Ámbar	
	Aspecto	Límpido	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Negativo	Negativo
	Densidad	1020	1010 - 1030
	pH	6,5	5,0 - 8,0
	Proteínas	Negativo	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Glucosa	Negativo	Negativo
	Leucocitos	1 / C	
	Células epiteliales	1-3 / C	
	Hematies	No se observan	

Paciente: 16075			
Orina Completa - Examen Físico	Denominación	Resultado	Valores de Referencia
	Color Aspecto	Amarillo Ámbar Turbio	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Negativo	Negativo
	Densidad	1010	1010 - 1030
	pH	5	5,0 - 8,0
	Proteínas	Positivo (++)	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
	Glucosa	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Leucocitos	1 - 2 / C	
	Células epiteliales	ABUNDANTES	
	Hematíes	No se observan	
	Se observan Trichomonas spp en movimiento		

Paciente: 51765			
Orina Completa - Examen Físico	Denominación	Resultado	Valores de Referencia
	Color Aspecto	Amarillo ámbar Turbio	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Positivo (++++)	Negativo
	Densidad	1005	1010 - 1030
	pH	5,0	5,0 - 8,0
	Proteínas	Positivo (++)	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
	Glucosa	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Leucocitos	10-15 / C	
	Células epiteliales	1 / C	
	Hematíes	10-15 / C	
	Cilindros hialinos	1 / 3 C	
	Cilindros granulosos	1 / 5 C	

Paciente: 97193			
Orina Completa - Examen Físico	Denominación	Resultado	Valores de Referencia
	Color Aspecto	Amarillo claro Límpido	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Negativo	Negativo
	Densidad	1010	1010 - 1030
	pH	5,0	5,0 - 8,0
	Proteínas	Negativo	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Glucosa	Negativo	Negativo
	Leucocitos	1-2 / C	
	Células epiteliales	1 / C	
	Hematies	No se observan	

Paciente: 130819			
Orina Completa - Examen Físico	Denominación	Resultado	Valores de Referencia
	Color Aspecto	Amarillo ámbar Límpido	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Negativo	Negativo
	Densidad	1015	1010 - 1030
	pH	5,0	5,0 - 8,0
	Proteínas	Negativo	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Glucosa	Negativo	Negativo
	Leucocitos	1 / 3 C	
	Células epiteliales	1 / C	
	Hematies	No se observan	

Paciente: 128562			
Orina Completa - Examen Físico	Denominación	Resultado	Valores de Referencia
	Color Aspecto	Amarillo ámbar Ligeramente turbio	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Trazas	Negativo
	Densidad	1025	1010 - 1030
	pH	5,0	5,0 - 8,0
	Proteínas	Positivo (+)	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Glucosa	Negativo	Negativo
	Leucocitos	5-6 / C	
	Células epiteliales	1-3/ C	
	Hematies	1 / 5 C	
	Cilindros hialinos	1 / 10 C	

Paciente: 125532			
Orina Completa - Examen Físico	Denominación	Resultado	Valores de Referencia
	Color Aspecto	Amarillo ámbar Límpido	
Orina Completa - Examen Químico	Urobilinógeno	Normal	Normal
	Glucosa	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Hemoglobina	Negativo	Negativo
	Densidad	1005	1010 - 1030
	pH	6,0	5,0 - 8,0
	Proteínas	Negativo	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Leucocitos	Negativo	Negativo
Orina Completa - Examen Microscópico	Glucosa	Negativo	Negativo
	Leucocitos	1 / 3 C	
	Células epiteliales	2-4 / C	
	Hematies	No se observan	

Anexo X. Determinación de proteinuria.

Proteinuria					
Paciente N°	Diagnóstico	Método	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
51765	LES	Colorimétrico	3,28	Hasta 0.15	g/24 h
101204	LES	Colorimétrico	1,90	Hasta 0.15	g/24 h
125532	LES	Colorimétrico	0,10	Hasta 0.15	g/24 h
127947	LES	Colorimétrico	0,47	Hasta 0.15	g/24 h
128562	LES	Colorimétrico	1,16	Hasta 0.15	g/24 h
130819	LES	Colorimétrico	0,10	Hasta 0.15	g/24 h
130125	LES	Colorimétrico	0,28	Hasta 0.15	g/24 h
1912	Nefritis lúpica Global y difusa. Clase IV	Colorimétrico	0,18	Hasta 0.15	g/24 h
97193	LES	Colorimétrico	0,29	Hasta 0.15	g/24 h
16074	LES Sme Nefrótico	Colorimétrico	144,0	Hasta 0.15	g/24 h

Anexo XI. Estimación del IFG.

IFG					
Paciente N°	Sexo	Diagnóstico	Método	Resultado	Unidades
130125	FEMENINO	LES	Cálculo (fórmula de Levey y Bosch - MDRD)	74	mL/ min/ 1,73 m2
16074	MASCULINO	LES Sme Nefrótico	Depuración de creatinina endógena	61	mL/ min/ 1,73 m2

Anexo XII. Determinación del VSG.

VSG						
Paciente N°	Sexo	Diagnóstico	Método	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
16228	F	LES	Westergreen	14	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
15080	F	LES	Westergreen	26	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
15962	F	Lupus neuropsiquiátrico	Westergreen	10	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
15871	F	Vasculitis	Westergreen	4	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
15669	M	Vasculitis	Westergreen	55	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
51765	F	LES	Westergreen	80	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
125532	F	LES	Westergreen	9	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
127947	F	LES	Westergreen	12	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
128562	F	LES	Westergreen	6	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
130819	F	LES	Westergreen	100	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
130450	F	LES	Westergreen	30	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
130125	F	LES	Westergreen	4	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
14647	F	Nefritis lúpica proliferativa mesangial. Clase II Sme Nefrótico	Westergreen	88	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
97193	F	LES	Westergreen	11	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
14676	F	Nefritis lúpica- IRC HTA post COVID19 - Sme Ascítico Edematoso	Westergreen	7	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora
51603	F	LES Anemia	Westergreen	105	H: 3 - 7 M: 9 - 14	mm en la 1ª hora

Anexo XIII. Fórmulas para la valoración de pruebas diagnósticas.

- 1- Probabilidad de obtener una prueba positiva, entre todos los individuos afectados.
 $P_{bb} (+ / A) = VP / VP + FN = \text{Sensibilidad diagnóstica} = S_d$
También se llama proporción de positivos entre todos los afectados.
Es la P_{bb} Pretest de tener la afección.
- 2- Probabilidad de obtener una prueba negativa, entre todos los individuos no afectados.
 $P_{bb} (- / \text{no } A) = VN / VN + FP = \text{Especificidad diagnóstica}$
También se llama proporción de negativos entre todos los no afectados.
Es la P_{bb} Pretest de NO tener la afección.
- 3- Probabilidad de que posea la afección, cuando obtengo una prueba positiva.
 $P_{bb} (A / +) = VP / VP + FP = \text{Valor Predictivo de la Prueba Positiva} = VPPP$
Sería la proporción de afectados, entre todos los resultados positivos.
Es la P_{bb} Posttest de tener la afección.
- 4- Probabilidad de que no posea la afección, cuando obtengo una prueba negativa.
 $P_{bb} (\text{no } A / -) = VN / VN + FN = \text{Valor Predictivo de la Prueba Negativa} = VPPN$
Sería la proporción de no afectados, entre todos los resultados negativos.
Es la P_{bb} Posttest de NO tener la afección.