

Identificación de predictores serológicos de recaída en pacientes con lupus eritematoso sistémico: estudio prospectivo de 12 meses

Identification of relapse serological predictors in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of 12 months

Elena Kokuina, Miguel Estévez del Toro, Ángela Gutiérrez Rojas, Alfredo Ortiz Labrada, Yeniset Sánchez Bruzón, Dionisio Pérez Campos, Ana Argüelles Zayas, Araceli Chico Capote, Nelsa Casas Figueredo

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las investigaciones efectuadas no han tenido éxito en la búsqueda de biomarcadores serológicos o clínicos suficientemente confiables para predecir las recaídas

en el lupus eritematoso sistémico (LES).

Objetivo: definir el valor predictivo de las especificidades de anticuerpos antinucleares para

la recaída del LES y de la nefritis lúpica.

Métodos: estudio analítico, observacional, longitudinal y prospectivo en 120 pacientes adultos con LES inactivo (SLEDAI-2K \leq 5 puntos). La presencia basal de siete especificidades antinucleares, C3 y C4 bajos se correlacionaron con la ocurrencia de recaída del LES (incrementos en la puntuación de SLEDAI-2K \geq 4) y de la nefritis lúpica mediante análisis univariado. Las variables más valiosas fueron evaluadas adicionalmente como predictoras

con un modelo de regresión logística multivariada para calcular los *odds ratio* (OR).

Resultados: las recaídas del LES y de la nefritis lúpica se observaron en 51 (42,5 %) y

29 (24,2 %) de los pacientes, respectivamente. En el análisis multivariado emergieron como factores de riesgo para la recaída del LES la presencia de los anticuerpos anti-Nu (OR= 1523,0; $p < 0,001$) y los anti-DNAc (OR= 12,1; $p = 0,044$) y de la nefritis lúpica, los anti-Nu (OR= 92,9; $p < 0,001$) y el C3 bajo (OR= 7,1; $p = 0,007$), La sub-

representación de los anti-RNP resultó un factor de riesgo para la recaída del LES y de la nefritis lúpica (OR= 0,023; p= 0,009 y OR= 0,1; p= 0,025).

Conclusiones: los pacientes con LES positivos de anticuerpos anti-Nu, anti-DNAc o niveles bajos del C3 presentaron un riesgo mayor de recaída del LES y de la nefritis lúpica en los próximos 12 meses, lo que señala la necesidad de estrechar su monitoreo clínico.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; nefritis lúpica; autoanticuerpo; anti-nucleosoma; anti-DNAc; estudio prospectivo.

ABSTRACT

Introduction: the research carried out have not been successful in finding serological biomarkers or sufficiently reliable biomarkers for predicting relapse in systemic lupus erythematosus (SLE).

Objective: determine the predictive value of specific antinuclear antibodies for relapse of SLE and lupus nephritis.

Methods: an analytical, observational, longitudinal and prospective study was carried out in 120 adult patients with inactive SLE (SLEDAI-2K \leq 5 points).

The baseline presence of seven antinuclear specificities, low C3 and C4 were correlated with the occurrence of SLE relapse (increases in score SLEDAI-2K \geq 4) and lupus nephritis by univariate analysis. The most valuable variables were further evaluated as predictors a multivariate logistic regression model to calculate the odds ratio (OR).

Results: SLE and lupus nephritis relapses were observed in 51 (42.5 %) and 29 (24.2 %) patients, respectively. The presence of anti-Nu (OR= 1523.0, P < 0.001) antibodies and anti-dsDNA (OR= 12.1; p = 0.044) and lupus nephritis, anti-Nu (OR= 92.9; p < 0.001) and low C3 (OR= 7.1; p= 0.007) emerged as risk factors for relapse of SLE in multivariate analysis. The underrepresentation of anti-RNP was a risk factor for relapse of SLE and lupus nephritis (OR = 0.023; p= 0.009; OR = 0.1; p= 0.025).

Conclusions: SLE patients with positive anti-Nu, anti-dsDNA and low levels of C3 had a higher risk of relapse of SLE and lupus nephritis in the succeeding 12 months, signaling the need for close clinical monitoring.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; antibody; anti-nucleosome; anti-dsDNA; prospective study.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica durante la cual los pacientes están sometidos a la amenaza de recaídas por la actividad de la enfermedad.¹ A la larga, todos los pacientes desarrollan una recaída, por tanto, la pregunta es qué tan rápido se producirá. Es decisivo en la práctica clínica poder identificar los pacientes que van a desarrollar una recaída en los próximos meses para optimizar el monitoreo e iniciar el tratamiento oportunamente. Sin embargo,

los esfuerzos investigativos previos no han sido exitosos en la identificación de biomarcadores serológicos o clínicos suficientemente confiables para ser aplicados en la clínica.²

Según comunicaciones de estudios prospectivos publicados, la presencia de los anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico de doble cadena (DNAdc)³⁻⁵ y los niveles disminuidos del C3⁴ y C4⁶ han demostrado poder predictivo de recaída en pacientes con LES. Otros estudios no han encontrado que los autoanticuerpos y los niveles de complemento anticipen las recaídas.⁷⁻¹⁰ Recientemente, las determinaciones de los anticuerpos anti-nucleosoma (Nu) han manifestado valor diagnóstico para la actividad del LES¹¹⁻¹⁵ y la nefritis lúpica.¹⁵⁻¹⁸ Sin embargo, no se ha explorado aún el valor predictivo para las recaídas del LES de los anticuerpos anti-Nu y otras especificidades antinucleares que integran su perfil inmunológico.

Con la hipótesis de que las especificidades antinucleares asociadas a la actividad del LES pueden predecir su evolución nos propusimos definir el valor predictivo de las especificidades de anticuerpos antinucleares para la recaída del LES y de la nefritis lúpica durante 12 meses.

MÉTODOS

Selección de pacientes

Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal y prospectivo en 120 pacientes adultos con el diagnóstico de LES¹⁹ atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" desde enero de 2011 hasta octubre de 2013.

Criterios de inclusión

- Estado de inactividad clínica del LES.
- Ausencia de otra enfermedad del tejido conectivo.
- No administración de terapia sistémica con corticosteroides, inmunosupresores o inmunomoduladores en los últimos 6 meses.

La evaluación de la actividad de la enfermedad fue realizada por el cálculo del índice de actividad SLEDAI-2K²⁰ con la exclusión de los datos de los anticuerpos anti-DNAdc y el complemento por ser estas variables del estudio, los cuales de no estar excluidos pudieran redundar e invalidar los resultados.²¹ La evaluación de la actividad del LES incluyó el examen físico general, los síntomas referidos y las evaluaciones de laboratorio y de otros medios diagnósticos relevantes para el cálculo de SLEDAI-2K ocurridos en los 10 días precedentes a la consulta. Todos los pacientes fueron examinados por el mismo equipo de reumatólogos.

La actividad de la enfermedad fue dividida en dos categorías respecto a la puntuación del SLEDAI-2K: mínima o leve ($0 \leq \text{SLEDAI-2K} \leq 5$), correspondiente a la fase inactiva del LES y moderada o grave ($\text{SLEDAI-2K} > 5$), correspondiente a la fase activa del LES.²² Se consideró como recaída o activación de la enfermedad el incremento en la puntuación de SLEDAI-2K ≥ 4 desde la consulta previa.²³

Se consideró como recaída o activación de la nefritis lúpica, la presencia de ≥ 1 de los siguientes criterios:

1. Incremento en la proteinuria en $> 0,5$ g/24 horas.
2. Incremento en los niveles de creatinina sérica acompañado de proteinuria, hematuria y/o cilindria.
3. Hematuria reciente o incrementada, acompañada de proteinuria o cilindros.²⁴

Se consideró como afectación renal o nefritis de nuevo diagnóstico la presencia primera de cualquiera de las siguientes alteraciones reproducibles: proteinuria superior a 0,5 g en 24 horas; presencia de cilindros en la orina, presencia de hematíes y leucocitos en orina, en ausencia de infección y menstruación, y cifras superiores a las del rango normal de creatinina sérica, confirmada por criterio histológico de biopsia renal correspondiente a las clases II, III, IV y V de la clasificación de la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (INS/RPS), citada por *Weening* y otros.²⁵

En los pacientes con LES se determinaron los niveles basales de las distintas especificidades de autoanticuerpos y complemento y la actividad clínica de la enfermedad fue evaluada trimestralmente durante 12 meses.

Especificidades antinucleares, C3 y C4

Las determinaciones de los autoanticuerpos anti-DNAc, -Nu, -Sm, -RNP, -Ro, -La y -Topo 1 se realizaron por el método de ELISA dirigido a detectar los anticuerpos de isotipo IgG (Orgentec Diagnostika, Mainz, Alemania). Los resultados se expresaron en U/mL. Los valores de corte para todas las determinaciones de autoanticuerpos fueron los recomendados por el fabricante. Las concentraciones séricas de las proteínas C3 y C4 fueron cuantificadas por inmunoturbidimetría automatizada estándar (Roche/Hitachi cobas c, Mannheim, Alemania). El rango normal para el C3 fue de 0,9–1,8 g/L y para C4, de 0,1–0,4 g/L, según las recomendaciones del fabricante. Se consideró como carga de autoanticuerpos (Nº autoacs) el total de las especificidades antinucleares positivas y como carga de biomarcadores (Nº autoacs, C3 y C4), la suma de las especificidades antinucleares positivas, el C3 y C4 inferior al rango normal.

La toma de la muestra de sangre periférica para las determinaciones serológicas se realizó simultáneamente con las pruebas de laboratorio protocolizadas para el seguimiento de la actividad del LES en los 10 días precedentes a la consulta de reumatología y anterior al aumento de las dosis de glucocorticoides o fármacos inmunosupresores. Las muestras de suero fueron fraccionadas y conservadas a -20 °C hasta la fecha de la determinación. Se obtuvieron muestras pareadas de suero en pacientes que experimentaron recaída de la enfermedad durante el período de seguimiento. La primera muestra correspondió a la enfermedad estable de la consulta anterior a la de la recaída y la segunda fue obtenida en el curso de la recaída del LES, antes de aplicar el tratamiento alternativo o intensificar el tratamiento inmunosupresor. El estudio inmunológico de las especificidades antinucleares se realizó con el consentimiento informado de todos los pacientes.

Análisis estadístico

Se utilizó la estadística descriptiva para examinar las características demográficas y clínicas de la muestra y la presencia de los autoanticuerpos, C3 y C4. Las variables continuas de distribución normal se expresaron como media y desviación estándar (DE) y las de distribución asimétrica se calcularon con mediana y rango. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje.

El objetivo del análisis fue probar cuál de los marcadores inmunológicos – autoanticuerpos y complemento– es el del mayor valor predictivo de las recaídas del LES y de la nefritis lúpica y, además, demostrar que el cambio en la actividad de la enfermedad está unido al cambio en los niveles séricos de los anticuerpos marcadores en los pacientes con LES.

La comparación de los niveles de biomarcadores correspondientes a la enfermedad clínicamente estable y a la recaída en el mismo grupo de pacientes se realizó por la prueba pareada de Wilcoxon.

La predicción de la actividad futura del LES por los biomarcadores se realizó en dos fases. Los marcadores serológicos fueron definidos como variables categóricas por la presencia o ausencia del marcador basal. Primero se aplicó el análisis univariado para examinar el efecto individual de las variables potenciales predictoras de recaída sobre la evolución del LES y de la nefritis lúpica mediante tablas de contingencia 2 x 2 para la prueba exacta de Fisher y la prueba t-Student. Subsecuentemente, se aplicó el análisis multivariado en el cual se tomó como variable dependiente el resultado de la evolución del LES (0 recaída vs. ≥ 1 recaída del LES) y de la nefritis lúpica (0 recaída vs. ≥ 1 recaída renal) de forma dicotómica y como variables independientes las que mostraron asociación significativa en el análisis univariado.

En el modelo de regresión logística multivariada se calculó el *odds ratio* (OR) o razón de productos cruzados con el propósito de cuantificar el grado de asociación y obtener la probabilidad de aparición de recaídas en el seguimiento en presencia de las variables consideradas. Se obtuvieron los OR "ajustados" (controlando el resto de las variables) con intervalos de confianza del 95 %. La significación estadística fue definida como $p < 0,05$ calculado bilateralmente (*2-tailed*). El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS v 13.0 para *Windows Xp*.

RESULTADOS

Características demográficas de la población de estudio

Las características de la población de estudio se presentan en la tabla 1. La mediana del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 5 años. El 46,7 % de los pacientes presentaban nefritis lúpica. La mediana de la puntuación de SLEDAI-2K inicial o basal fue de 4, correspondiente a una mediana de la dosis de prednisona de 10 mg/día. Solo el 15 % recibía fármacos inmunosupresores como la azatioprina. Las recaídas de la enfermedad se observaron en 51 (42,5 %) pacientes. Las recaídas de la nefritis lúpica se presentaron en 29 (24,2 %) pacientes y en 3 (2,5 %) de ellos comenzó con la afectación renal del LES.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico al inicio del estudio

Características	Medida estadística	
	Mediana	Rango
Edad (años)	36	18-64
Duración LES (años)	5	0,5-19
Edad del diagnóstico (años)	26	6 -52
	n	%
Género: mujeres	107	89,2
Color de la piel -blanco	77	64,2
Color de la piel -no blanco	43	35,8
Afectación renal	56	46,7
	Mediana	Rango
SLEDAI-2K	4	0-5
	n	%
Autoanticuerpos positivos		
ANA	112	93,3
Anti-DNAc	40	33,3
Anti-nucleosoma	54	45,0
Anti-Sm	20	16,7
Anti-RNP	30	25,0
Anti-Ro	56	46,7
Anti-La	15	12,5
Anti-Scl-70	3	2,5
	Mediana	Rango
Carga de anticuerpos	2	0-6
	n	%
Niveles del complemento		
C3↓	40	33,3
C4↓	36	30,0
	Mediana	Rango
Corticosteroides e inmunosupresores		
Prednisona (mg/día)	10	2,5-20
	n	%
Prednisona	112	93,3
Azatioprina	18	15,0

n= 120.

Análisis longitudinal de los cambios en la actividad del LES

En el análisis de las muestras pareadas de 36 pacientes que presentaron recaída durante el período de observación se comprobaron elevaciones significativas en los niveles séricos de los anticuerpos anti-DNAc y anti-Un, correspondientes al aumento de la actividad del LES respecto a la enfermedad estable (tabla 2 y fig.).

Los niveles séricos de los anticuerpos anti-Nu aumentaron en el curso de la recaída en 35 pacientes; los niveles de anti-DNAc aumentaron en 24, el C3 y C4 cayeron en 21 y 24 de los 36 pacientes, respectivamente.

Tabla 2. Comparación de indicadores serológicos y clínicos

Indicadores serológicos y clínicos	Lupus eritematoso sistémico		p*
	Estable Media ± DE	Recaída Media ± DE	
Anti-DNAc (U/mL)	17,5 ± 16,3	88,5 ± 112,1	< 0,001
Anti-Nu (U/mL)	50,1 ± 38,2	200,0 ± 105,1	< 0,001
C3 (g/L)	1,16 ± 0,38	0,95 ± 0,38	< 0,001
C4 (g/L)	0,21 ± 0,13	0,16 ± 0,11	< 0,001
SLEDAI-2K	3,8 ± 2,4	15,3 ± 6,4	< 0,001

DE: desviación estándar.

*Prueba pareada de Wilcoxon.

n= 36. Recaída: incremento en SLEDAI-2K ≥ 4.

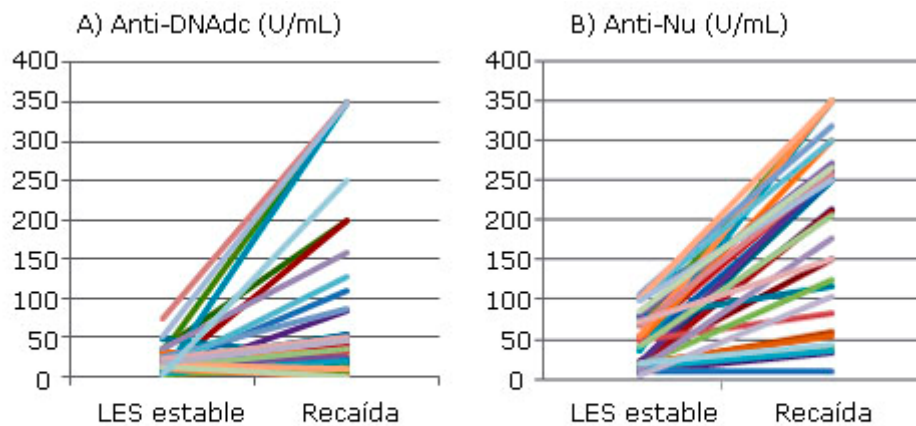


Fig. Cambios de los niveles séricos de los anticuerpos anti-DNAc (A) y anti-Nu (B) en las muestras pareadas de 36 pacientes con lupus eritematoso sistémico durante la enfermedad estable y en la recaída.

Predicción de la actividad futura del LES y de la nefritis lúpica

El seguimiento clínico nos permitió examinar la capacidad de los autoanticuerpos de predecir la actividad futura del LES. Solamente en 2 de los 51 pacientes que presentaron recaídas de la enfermedad se obtuvieron resultados negativos de anticuerpos anti-Nu basales; mientras que en 15 de los 51, fueron negativos de los 3 marcadores convencionales basales (anti-DNAc, C3 y C4).

Respecto a las recaídas renales, solo en un paciente de los 29 que las presentaron se observaron resultados negativos de anti-Nu basales; mientras que en 7 se hallaron resultados negativos de anti-DNAc, C3 y C4 basales.

Sobre la base del valor diagnóstico de los anticuerpos anti-Nu para la actividad del LES que hemos definido anteriormente, emprendimos los análisis univariados para identificar las variables con poder predictivo para las recaídas del LES y la nefritis lúpica. Como se esperaba, los anticuerpos anti-Nu estuvieron asociados significativamente con las recaídas futuras del LES y de la nefritis lúpica (tabla 3). Además, otros marcadores serológicos como los anticuerpos anti-DNAc, anti-Sm, anti-RNP, C3 y C4 estuvieron asociados con las recaídas futuras del LES, mientras que los anti-DNAc, anti-Sm, C3 y C4 con las recaídas de la nefritis lúpica (tabla 3).

Tabla 3. Análisis univariado de la asociación de las variables serológicas y clínicas con las recaídas de la enfermedad y de la nefritis lúpica, en 120 pacientes con lupus eritematoso sistémico

Variable	Con recaídas del LES (n= 51) p	Con recaídas nefritis (n= 29) p
Anti-DNAc	< 0,001	<0,001
Anti-Un	< 0,001	<0,001
Anti-Sm	<0,001	0,024
Anti-RNP	0,01	0,461
Anti-Ro	0,713	1,000
Anti-La	0,411	0,354
Anti-Scl-70	0,074	0,567
C3↓	0,003	<0,001
C4↓	0,003	0,001
Carga anticuerpos	<0,001	0,007
Carga biomarcadores	<0,001	0,001
Sexo	0,776	0,513
Color de piel	0,847	0,826
Edad	0,268	0,386
Edad del diagnóstico	1,000	0,672
Duración LES	0,092	0,083

LES: lupus eritematoso sistémico.

La edad, el sexo, el color de la piel, la duración de la enfermedad y la edad del diagnóstico no estuvieron asociados con las recaídas del LES y la nefritis lúpica. Seguidamente aplicamos el análisis de regresión logística multivariada para determinar si las variables menos significativas para las recaídas podían potenciar el poder predictivo de los anti-Nu y anti-DNAc que son las variables que habían demostrado el valor mayor como marcadores de actividad del LES. De acuerdo a los resultados, la presencia de los anticuerpos anti-Nu representó un factor de riesgo independiente para las recaídas del LES y de la nefritis lúpica (OR ajustada= 1523,0 y 92,9, respectivamente, $p < 0,001$) (tablas 4 y 5). Los anticuerpos anti-DNAc constituyeron un factor de riesgo para las recaídas del LES (OR ajustada= 12,1; $p = 0,044$), pero no para la nefritis lúpica (OR ajustada= 1,9; $p = 0,289$).

El C3 bajo fue un factor de riesgo para las recaídas de nefritis lúpica (OR ajustada= 7,1; $p= 0,007$), y la sub-representación de los anticuerpos anti-RNP resultó un factor de riesgo para las recaídas del LES y de la nefritis lúpica (OR ajustada= 0,023; $p= 0,009$; OR ajustada= 0,1; $p= 0,025$).

Tabla 4. Factores predictores de recaída del lupus eritematoso sistémico, en el análisis de regresión logística multivariada

Variable	Beta	OR ajustado	IC 95 %	P
Anti-DNAc	2,482	11,959	1,069 - 133,748	0,044
Anti-Nu	7,328	1523,004	76,064 - 30494,723	< 0,001
Anti-RNP	-3,777	0,023	0,001 - 0,388	0,009

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confianza.

Tabla 5. Factores predictores de recaída de la nefritis lúpica, en el análisis de regresión logística multivariada

Variable	Beta	OR ajustado	IC 95 %	P
Anti-Nu	4,532	92,915	9,926 - 869,796	< 0,001
C3 ↓	1,965	7,137	1,729 - 29,458	0,007
Anti-RNP	-2,293	0,101	0,014 - 0,747	0,025

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos se destacan el valor predictivo de los anticuerpos anti-Nu, anti-DNAc y C3 para las recaídas del LES y de la nefritis lúpica. Hemos evaluado además el carácter dinámico de las determinaciones de los autoanticuerpos donde pudimos comprobar que los incrementos en la puntuación del SLEDAI-2K estaban acompañados por incrementos significativos en los niveles séricos de los anticuerpos anti-Nu en todos menos uno de los pacientes con LES, lo que demuestra su capacidad de reflejar los cambios de la actividad de la enfermedad. Aunque los niveles séricos de los marcadores convencionales de actividad del LES como los anticuerpos anti-DNAc, C3 y C4 también se movieron con significación en el curso de la recaída del LES, el movimiento ocurrió en una proporción menor de pacientes. La respuesta rápida y proporcional de los anticuerpos anti-Nu respecto a la actividad de la enfermedad los convierte en un potencial indicador de utilidad para la evaluación de ensayos clínicos de las nuevas terapias para el LES.

El incremento de los niveles de los anticuerpos anti-Nu y anti-DNAc asociado a las recaídas del LES es consistente con el descrito en algunos estudios longitudinales,^{22,26-28} pero contrario a otros que no han encontrado variación evolutiva de los niveles de estos anticuerpos.^{29,30} Grootscholten y otros no observaron incremento de los niveles de los anticuerpos anti-DNAc y anti-Nu en

las recaídas renales de 52 pacientes con nefritis lúpica proliferativa tratados con ciclofosfamida o azatioprina. Los autores describen un descenso en los niveles de los anticuerpos después de un año de tratamiento con ambos inmunosupresores, pero sin relación con las recaídas de la nefritis. Los efectos de la inmunosupresión en una muestra pequeña pudieron haber borrado la relación entre los niveles de anticuerpos y recaídas de la nefritis.

La evaluación del riesgo de las recaídas futuras es el reto clínico mayor del LES. El análisis multivariado confirmó que la presencia de los anticuerpos anti-Nu es el mayor factor de riesgo de las recaídas del LES y de la nefritis lúpica en 12 meses de evolución. Los pacientes positivos de anticuerpos anti-Nu tienen una probabilidad mucho mayor de recaída en 1 año en comparación con los negativos. Estos hallazgos están muy bien calzados con las evidencias de que el nucleosoma es el autoantígeno impulsor de la respuesta autoinmune del LES³¹ y la relación causal entre los anticuerpos anti-Nu y el desarrollo de la nefritis lúpica.³² El análisis multivariado permitió identificar la presencia de los anticuerpos anti-DNAc como el otro factor de riesgo para las recaídas del LES y las cifras del C3 bajo, como el otro factor de riesgo para la nefritis lúpica. No obstante, el poder de predicción de los anticuerpos anti-DNAc y C3 quedó por debajo del de los anti-Nu (tablas 4 y 5). El monitoreo o seguimiento de los biomarcadores con capacidad predictiva le proporcionará al médico clínico una valiosa herramienta para estimar la probabilidad de recaída del paciente clínicamente inactivo.

Los estudios dirigidos a definir los biomarcadores con capacidad de predicción de la recaída del LES han producido resultados mixtos y parcialmente contradictorios. La dificultad para lograrlo está vinculada a la falta de aceptación de los criterios de la recaída del LES. Aunque la recaída es un resultado clínico de notable importancia en el curso del LES, su medición transita por diferentes perfiles de fortalezas y debilidades de los sistemas de puntuación existentes, entre los cuales la concordancia para la detección de recaída aún está distante de ser perfecta.³³ Para definir la recaída del LES nosotros utilizamos un instrumento relativamente simple, sensible al cambio y validado para medir la actividad de la enfermedad que es el SLEDAI-2K, según el cual un aumento ≥ 4 puntos representa un incremento clínicamente significativo en la actividad de la enfermedad.^{20,34} Con esta definición observamos recaídas en el 42,5 % de los pacientes en 1 año de seguimiento. El rango de las frecuencias de recaídas del LES es abierto, en algunos estudios no llega al 20 % de los pacientes,³⁵ mientras otros comunican recaídas en 65–70 % de los pacientes en ese mismo período.^{6,36} Las diferencias se deben probablemente a la utilización de instrumentos más sensibles para la recaída como el BILAG y al valor de corte más bajo del incremento del SLEDAI-2K, lo que pudiera identificar un número mayor de recaídas más leves.^{33,34}

Las variables identificadas como predictoras de las recaídas del LES en este trabajo han tenido la misma suerte en otros estudios previos, pero con desiguales definiciones de la recaída, del diseño del estudio, de las variables, de las características y del número de pacientes, lo cual complica la comparación de los resultados.

La positividad de los anticuerpos anti-DNAc, el C3 y C4 bajos resultaron factores de riesgo de recaída en 1 año de evolución en un estudio que aplicó el BILAG para definir la recaída, aunque el modelo de regresión múltiple solo identificó el C4 bajo como predictor independiente.⁶

En otro estudio, los niveles elevados de los anticuerpos anti-DNAc precedieron 24 de las 33 recaídas en 8–10 semanas.⁵ Un tercer estudio demostró que los anticuerpos anti-Nu se desempeñaron mejor que los anti-DNAc para anticipar

recaídas porque aunque estas estuvieron asociadas con ambos anticuerpos en pacientes con LES activos serológicamente, pero quiescentes clínicamente (puntuación BILAG < 6 y anti-DNAc > 50 U/mL), los anti-Nu se asociaron a múltiples episodios de recaída en 5 años de evolución.³

El valor predictivo de los anticuerpos anti-Nu ha sido sugerido por la asociación encontrada entre estos anticuerpos, pero no los anti-DNAc, con un mayor índice de daño irreversible del LES.³⁷ En un análisis de 562 pacientes con LES se definieron como predictores de recaída los niveles altos basales de anticuerpos anti-DNAc, con las tres definiciones de recaída utilizadas, y el C3 bajo, pero este último funcionó como predictor solo para un índice de recaída.⁴ Los anticuerpos anti-Nu no fueron incluidos en este análisis. En otro estudio reciente se ha demostrado que la presencia simultánea de anticuerpos anti-DNAc, anti-Nu y anti-histonas resultó predictiva de una evolución desfavorable de la nefritis lúpica, marcada por la recurrencia de recaídas y una menor remisión de la enfermedad renal.³⁸

Otros investigadores no han encontrado una relación consistente entre la presencia de anticuerpos o complemento bajo y el riesgo para las recaídas del LES.^{8-10,21}

Una interesante correlación clínica ha emergido del análisis multivariado. La falta de expresión de los anticuerpos anti-RNP constituyó un factor de riesgo independiente para la evolución desfavorable del LES y de la nefritis lúpica. Si bien los anticuerpos anti-RNP son poco prevalentes en nuestros pacientes (27 %), su especificidad para el LES es notable (89 %).¹⁵ El significado clínico de los anticuerpos anti-RNP en el LES aún no está definido. Su presencia ha estado asociada al fenómeno de Raynaud³⁹ y a la fotosensibilidad.⁴⁰ Se ha señalado el carácter benigno de los anticuerpos anti-RNP por ejercer efectos opuestos a los de los anticuerpos anti-Sm en la nefritis lúpica^{39,41,42} y por su pobre expresión en pacientes con afectación neurológica del LES.⁴³ *Agarwal* y otros encontraron una relación inversa entre los anticuerpos anti-RNP y la actividad del LES, pero en el análisis longitudinal, solo en algunos pacientes.⁴⁴ Nuestros resultados indican el papel protector, beneficioso de los anticuerpos anti-RNP, tanto frente a las recaídas del LES como de la nefritis lúpica. Los anticuerpos anti-RNP podrían actuar de contrapeso frente a los anticuerpos patogénicos del LES según establece el concepto emergente de los anticuerpos protectores, los cuales podrían detener la progresión del LES.⁴⁵⁻⁴⁷ La protección de los anticuerpos anti-RNP pudiera derivar de la inducción de anticuerpos anti-idiotípicos con acción neutralizadora de los autoanticuerpos por bloquear sus sitios de unión al antígeno.^{48,49}

El presente estudio no ha identificado ningún predictor demográfico de recaída del LES y de la nefritis lúpica. Uno de los factores demográficos más asociados a las recaídas del LES y la enfermedad renal lúpica ha sido el origen étnico afroamericano.⁶ Sin embargo, las influencias étnicas no se han observado en la población europea descendiente de africanos.^{4,50} En este análisis no consideramos el origen étnico y solo clasificamos los pacientes según el color de piel en blanco y no blanco, lo cual es solo una característica antropológica y subjetiva en Cuba, donde el grado de mestizaje es elevado.

Las determinaciones de los anticuerpos anti-Nu, anti-DNAc y del C3 pueden ser incorporados a las evaluaciones de rutina de los pacientes con LES como indicadores pronósticos que identifican a los pacientes con riesgo de recaída. La aplicación de tratamientos preventivos es un tópico controvertido por la insuficiencia de datos basados en evidencias del predominio de beneficios sobre los riesgos de la toxicidad e ineficacia de los tratamientos actuales de prevención de recaída.^{7,35,51} La intervención terapéutica preventiva con corticosteroides, antipalúdicos u otros agentes novedosos en pacientes con evidencia serológica de actividad representa una estrategia atractiva que puede ser evaluada en investigaciones futuras.

En presencia de biomarcadores de recaída recomendamos estrechar el seguimiento serológico y clínico del paciente, lo que de por sí puede mejorar su estado de salud a corto y largo plazos. La decisión de la intervención terapéutica para detener la actividad serológica y evitar la clínica debe ser analizada al nivel individual, con la colaboración del paciente quien será el que decida si aplicar el tratamiento, al contraponer su experiencia de las recaídas anteriores, el tiempo transcurrido desde la última y la probabilidad de los efectos adversos y tóxicos.

Se concluye que el alto valor predictivo de los anticuerpos anti-Nu, anti-DNAc y del C3, demostrado en este estudio, indica al médico clínico la necesidad de incorporar las determinaciones de estos biomarcadores a las evaluaciones de rutina de los pacientes con LES para estimar el riesgo de recaída.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosario C, Seguro L, Vasconcelos C, Shoenfeld Y. Is there a cure for systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2013;22:417-21.
2. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2013;5:210-33.
3. Ng KP, Masson JJ, Rahman A, Isenberg DA. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;55:900-4.
4. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2143-53.
5. Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CGM. Measurement of increases in anti-double-strandedDNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus: a long-term, prospective study. *Arthritis Rheum*. 1990;33:634-43.
6. Petri M, Singh S, Tesfayone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol*. 2009;36:2476-80.
7. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, MacKenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis Rheum*. 1996;39:370-8.
8. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2342-9.
9. Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1316-9.

10. Nikpour M, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1152-8.
11. Saisong S, Eiam-Ong S, Hanvivatvong O. Correlations between antinucleosome antibodies and ant-double-stranded DNA antibodies, C3, C4, and clinical activity in lupus patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:51-8.
12. Simon JA, Cabiedes J, Ortiz E, Alcocer-Varela J, Sanchez-Guerrero J. Antinucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. *Rheumatology.* 2004;43:220-4.
13. Souza A, da Silva LM, Oliveira FR, Roselino AMF, Louzada-Junior P. Anti-nucleosome and anti-chromatin antibodies are present in active systemic lupus erythematosus but not in the cutaneous form of the disease. *Lupus.* 2009;18:223-9.
14. Suleiman S, Kamaliah D, Nadeem A, Naing NN, Che Maraina CH. Anti-nucleosome antibodies as a disease activity marker in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern J Rheum Dis.* 2009;12:100-6.
15. Kokuina E, Estévez M, Gutiérrez A, Ortiz A, Sánchez Y, Pérez D, et al. Anticuerpos anti-nucleosoma frente a marcadores inmunológicos convencionales en el diagnóstico de la actividad del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Med.* 2014;53(4). ISSN: 0034-7523
16. Düzgün N, Sahin M, Genç Y, Tutkak H. Antinucleosome antibodies and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1109:421-8.
17. Hung WT, Chen YM, Lan JL, Chen HH, Chen YH, Chen DY, et al. Antinucleosome antibodies as a potential biomarker for the evaluation of renal pathological activity in patients with proliferative lupus nephritis. *Lupus.* 2011;20:1404-10.
18. Kiss E, Lakos G, Szegedi G, Poor G, Szodoray P. Anti-nucleosome antibody, a reliable indicator for lupus nephritis. *Autoimmunity.* 2009;42:393-8.
19. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rithfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
20. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-91.
21. Villegas-Zambrano N, Martínez-Taboada VM, Bolívar A, San Martín M, Álvarez L, Marin MJ, et al. Correlation between clinical activity and serological markers in a wide cohort of patients with systemic lupus erythematosus: an eight-year prospective study. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1173:60-6.
22. Andrejevic S, Jeremic I, Sefik-Bukilica M, Nikolic M, Stojimirovic B, Bonaci-Nikolic B. Immunoserological parameters in SLE: high-avidity anti-dsDNA detected by ELISA are the most closely associated with the disease activity. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1619-26.

23. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:377-9.
24. Sprangers B, Monahan M, Appel GB. Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares--an update. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:709-17.
25. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65:521-30.
26. Biesen R, Dähnrich C, Rosemann A, Barkhudarova F, Rose T, Jakob O, et al. Anti-dsDNA-NcX ELISA: dsDNA-loaded nucleosomes improve diagnosis and monitoring of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R26.
27. Kim H-A, Jeon J-Y, Choi G-S, Sung J-M, Kim M-J, Yun J-M, et al. The antichromatin antibodies can be useful as a diagnostic tool and disease activity marker of systemic lupus erythematosus in Koreans. *Clin Immunol.* 2008;128:277-83.
28. Manson JJ, Ma A, Rogers P, Mason LJ, Berden JH, van der Vlag J, et al. Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R154.
29. Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, Tarricone E, Tozzoli R, Villalta D, et al. Antinucleosome antibodies in SLE: a two-year follow-up study of 101 patients. *J Autoimmun.* 2004;22:235-40.
30. Grootsholten C, Dieker JW, McGrath FD, Roos A, Derksen RH, van der Vlag J, et al. A prospective study of anti-chromatin and anti-C1q autoantibodies in patients with proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide pulses or azathioprine/methylprednisolone. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:693-6.
31. Bruns A, Bläss S, Hausdorf G, Burmester GR, Hiepe F. Nucleosome are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2307-15.
32. van der Vlag J, Berden JH. Lupus nephritis: role of antinucleosome autoantibodies. *Semin Nephrol.* 2011;31:376-89.
33. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, D'Cruz D, Alarcon GC, Aranow C, et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of BILAG 2004 and the flare version of SELENA. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:54-9.
34. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology.* 2011;50:982-8.
35. Ines L, Duarte C, Santos Silva R, Teixeira AS, Pereira Fonseca F, da Silva JA. Identification of clinical predictors of flare in systemic lupus erythematosus patients: a 24-month prospective cohort study. *Rheumatology.* 2014;53:85-9.

36. Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, Stoll T, Isenberg DA. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology*. (Oxford) 2003;42:1372-9.
37. Tikly M, Gould T, Wade AA, van der Westhuizen E, Mokgethwa BB. Clinical and serological correlates of antinucleosome antibodies in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2007;26:2121-5.
38. Sui M, Lin Q, Xu Z, Han X, Xie R, Jia X, et al. Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis. *J Clin Immunol*. 2013;33:378-87.
39. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38:47-54.
40. Tang X, Huang Y, Deng W, Tang L, Weng W, Zhang X. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine*. 2010;89:62-7.
41. Tápanes FJ, Vásquez M, Ramírez R, Matheus C, Rodríguez MA, Bianco N. Cluster analysis of antinuclear autoantibodies in the prognosis of SLE nephropathy: are anti-extractable nuclear antibodies protective? *Lupus*. 2000;9:437-44.
42. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 2005;52:4003-10.
43. Lu R, Robertson JM, Bruner BF, Guthridge JM, Neas BR, Nath SK, et al. Multiple Autoantibodies display association with lymphopenia, proteinuria, and cellular casts in a large, ethnically diverse SLE patient cohort. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:819634.
44. Agarwal S, Harper J, Kiely PDW. Concentration of antibodies to extractable nuclear antigens and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:407-12.
45. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based classification. *Scand J Immunol*. 2012;76:223-8.
46. Shoenfeld Y, Toubi E. Protective autoantibodies: Role in homeostasis, clinical importance, and therapeutic potential. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2599-606.
47. Fritzler MJ. Reflections on Lupus 2013: butterflies, wolves and prophecies. *Lupus*. 2013;22:1092-101.
48. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev*. 2015;14:555-63.
49. Schulz R, Werner B, Behn U. Self-tolerance in a minimal model of the idiotypic network. *Front Immunol*. 2014;5:86.
50. Isenberg DA, Garton M, Reichlin MW, Reichlin M. Long-term follow-up of autoantibody profile in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36:229-33.

51. Tseng C, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, MacKay M, Diamond B, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3623-32.

Recibido: 12 de agosto de 2015.

Aceptado: 11 de diciembre de 2015.

Elena Kokuina. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, La Habana, Cuba. CP 10300.