

Lupus eritematoso sistémico en actividad y cociente albúmina/globulina invertido, ¿hallazgo propio de la enfermedad?

Systemic Erythematosus Lupus and Albumin-Globulin Index, a specific finding in lupus flares?

José Francisco Cancino Mesa^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9328-9856>

Abel Ernesto Luna López² <https://orcid.org/0000-0003-2765-5130>

Jorge Casí Torres¹ <https://orcid.org/0000-0003-2176-5187>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo Celia Sánchez Manduley. Granma, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández. Sancti Spíritus, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jcancinomesa@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico es el modelo clásico de enfermedad autoinmune. En el desarrollo de la enfermedad intervienen varios tipos de inmunoglobulinas, con predominio de la IgG, IgM e IgA.

Objetivo: Describir la utilidad del cociente albúmina/globulina como un indicador de actividad en el lupus eritematoso sistémico.

Desarrollo: Se estima que el 50 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico muestran una hipoalbuminemia con una hipergammaglobulinemia. La hipoalbuminemia en mayor medida está relacionada con la presencia de nefritis lúpica. La mitad de los pacientes con nefritis lúpica presentan proteinuria en el orden del síndrome nefrótico. Esta proteinuria iguala o invierte parcialmente el valor del cociente albúmina/globulina. El cociente albúmina/globulina invertido por sí solo es insuficiente para afirmar la presencia de actividad en el lupus eritematoso sistémico. Se deben excluir otras entidades clínicas causantes de hipergammaglobulinemia policlonal. Los criterios de actividad del lupus

eritematoso sistémico incrementan la sensibilidad del cociente albúmina/globulina invertido.

Conclusiones: La interpretación del cociente albúmina/globulina debe ir aparejada a la estimación de actividad por los criterios clínicos de mayor uso (SLICC, SLEDAI, BILAG). No en todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico puede interpretarse como criterio de actividad, por lo que es necesario excluir otras entidades clínicas.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; autoinmunidad; globulinas; inmunoglobulinas; albúmina sérica; nefritis lúpica.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus is the model of autoimmune disease. Several types of immunoglobulins are involved in the development of the disease, mainly IgG, IgM and IgA.

Objective: To describe the potential use of the albumin/globulin ratio as an indicator of activity in systemic lupus erythematosus.

Development: fifty per cent of patients with systemic lupus erythematosus exhibit hypoalbuminemia with hypergammaglobulinemia. Hypoalbuminemia is mainly related to the presence of lupus nephritis. The half of patients with lupus nephritis develops proteinuria with values of nephrotic syndrome. The proteinuria equals or partially reverses the albumin/globulin ratio. The inverted albumin/globulin ratio is insufficient to establish the presence of lupus activity. Other clinical entities producing polyclonal hypergammaglobulinaemia should be excluded. The systemic lupus erythematosus activity criteria increase the sensitivity of the inverted albumin/globulin ratio.

Conclusions: The interpretation of the albumin/globulin ratio requires the activity estimation by different clinical criteria (SLICC, SLEDAI, BILAG). The inverted albumin/globulin ratio cannot be interpreted as a stand-alone indicator of disease activity in every systemic lupus erythematosus patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus; autoimmunity; globulins; immunoglobulins; serum albumin; lupus nephritis.

Recibido: 02/08/2020

Aceptado: 18/09/2020

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, cuyos indicios se remontan a la Edad Media. Su nombre se atribuye al doctor *Rogierius*, quien lo empleó por primera vez haciendo alusión al eritema malar típico de la enfermedad. El descubrimiento en 1948 por el hematólogo *Malcolm Hargraves* de las células del lupus eritematoso o “células LE” marcó un hito en el conocimiento de la fisiopatología y los hallazgos de laboratorio específicos.⁽¹⁾ Aun así y a pesar de los avances tecnológicos, la causa del LES continúa siendo un enigma e involucra a una gran variedad de inmunoglobulinas (Ig) autoinmunes.

Las globulinas se cuantifican por medio del proteinograma electroforético (PE) y están constituidas por las α -1 y α -2 globulinas, las β globulinas y las gammaglobulinas o Ig. Se describen hasta cinco clases de Ig (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) y 18 subtipos en correspondencia con el orden de la cadena en su composición.⁽²⁾

Para estimar la presencia de periodos de remisión o actividad en el LES se han validado numerosos marcadores de laboratorio. Las dianas de medición de estos marcadores en su mayoría son Ig autoinmunes específicas, lo que incrementa la sensibilidad a diferencia de una medición global de globulinas. El valor total de las Ig está sujeto a variaciones establecidas por diversos factores, entre ellos destacan las infecciones crónicas causantes de hipergammaglobulinemia. El objetivo de este artículo es describir la utilidad del cociente albúmina/globulina como un indicador de actividad en el LES.

Desarrollo

Alrededor del 50 % de los pacientes con LES presentan una hipoalbuminemia con una hipergammaglobulinemia, lo que constituye un factor causal de la inversión del cociente albúmina/globulina. La hipergammaglobulinemia es de tipo policlonal, con predominio de la IgG e IgM (Figs. 1 y 2).⁽²⁾

Sakthiswary y *D’Cruz*⁽³⁾ demostraron, mediante un metaanálisis con 216 pacientes con LES, que el uso de concentrados de Ig por vía endovenosa (IgEV) redujo significativamente los valores de los índices de actividad SLEDAI, SLAM y LAI ($p=0,002$; IC=95 %). El mecanismo de acción de las IgEV en el LES no está del todo claro. Se ha postulado que la porción Fc de las IgEV se unen a los receptores Fc de los macrófagos e inhiben la unión de las Ig autoinmunes del propio paciente, e inciden

positivamente en la evolución clínica.⁽³⁾ Esta condición de las IgEV sugiere que la elevación de las Ig autoinmunes en el LES desencadena una positividad en los índices de actividad. La elevación de un tipo específico de Ig autoinmune altera la carga global y provoca una hipergammaglobulinemia.

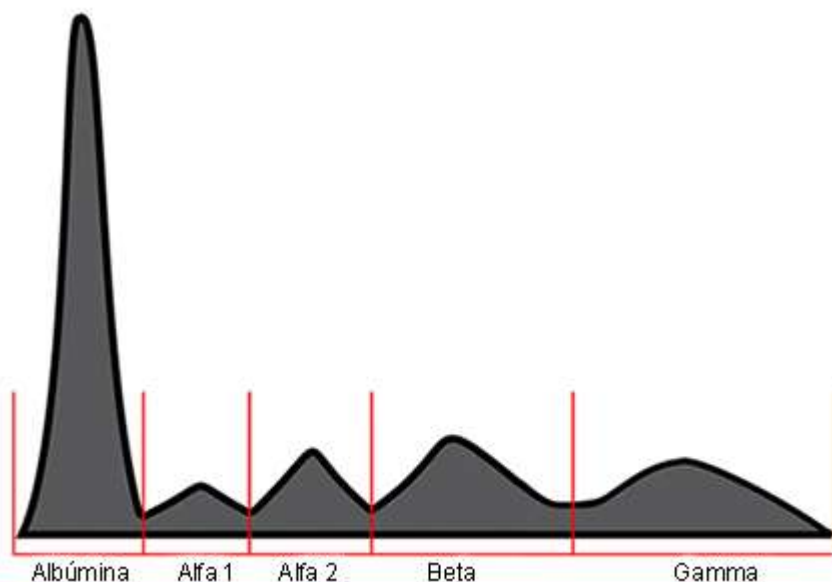


Fig. 1 - Representación esquemática del proteinograma electroforético normal en los pacientes sanos.

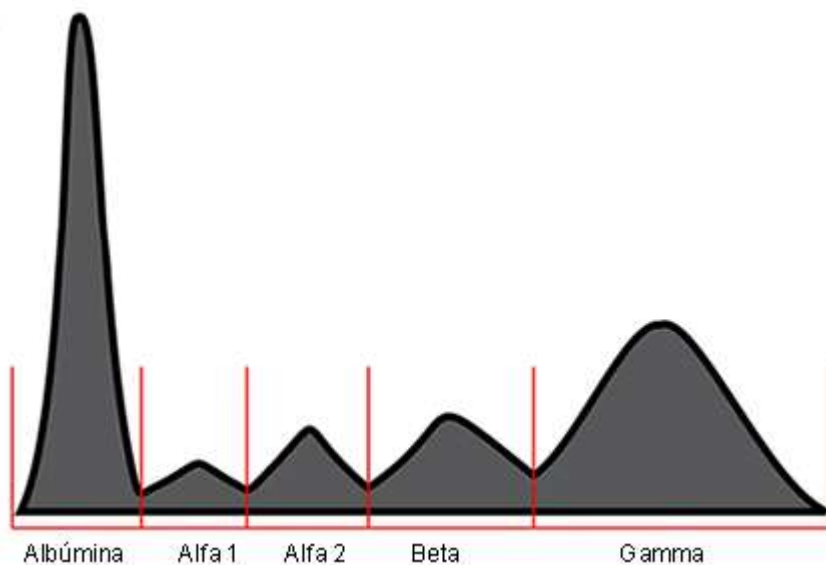


Fig. 2 - Representación esquemática de una hipergammaglobulinemia policlonal en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) presentes en el LES son Ig autoinmunes y se clasifican en dependencia de las estructuras que afecten. Estas estructuras abarcan al nucleosoma, las proteínas no histonas asociadas al ADN, las proteínas no histonas asociadas al ARN o antígenos extraíbles del núcleo (ENA), el nucléolo y los antígenos citoplasmáticos. El Consenso Internacional de Patrones ANA (ICAP, por sus siglas en inglés) realizado en el 2016, definió 28 variantes. Las variantes pueden abarcar desde la anti-cell (AC-1) hasta la AC-28 y se agrupan a su vez en patrones nucleares, citoplasmáticos o mitóticos.⁽⁴⁾

Otros tipos de Ig autoinmunes que cursan con el LES y se relacionan con los patrones ANA e incrementan en periodos de actividad son los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsADN) (60-83 %),^(4,5) los anticuerpos anti-P ribosomal (12-16 %), el factor reumatoideo (15-25 %), los anticuerpos ENA (anti-Ro o SSA [25-50 %], anti-La o SSB [10-20 %], anti-Sm [5-30 %] y anti-RNP [25-50 %]), y en menor medida los anticuerpos antifosfolípidos (aPL).⁽⁴⁾ La hipergammaglobulinemia policlonal está en relación con la diversidad de clases y subtipos de Ig autoinmunes. Los epítomos específicos de las Ig autoinmunes tienden a formar inmunocomplejos circulantes y son causantes de daño orgánico renal.

La hipoalbuminemia se vincula a la presencia de nefritis lúpica, la cual oscila entre el 40-70 % del total de pacientes con LES. *Ding* y otros hallaron que un incremento en la concentración de albúmina en orina de 7,53 µg/mL cuenta con un 67 % de sensibilidad y un 82 % de especificidad para detectar lesiones renales graves.⁽⁶⁾ *Blanco-Mesa* y otros estimaron que la proteinuria en 24 horas fue mayor a medida que aumentaba el tiempo de evolución de la enfermedad y disminuía el filtrado glomerular.⁽⁷⁾ *Faria-Miguel* y otros hallaron que la proteinuria en 24 horas fue mayor en niños diagnosticados con nefritis lúpica de comienzo temprano ($p < 0,001$; IC 95 %), los cuales contaban con un índice de actividad SLICC incrementado ($p = 0,004$; IC 95 %).⁽⁸⁾

La proteinuria glomerular es el resultado del aumento de la permeabilidad de la pared capilar del glomérulo. Este tipo de proteinuria puede ser selectiva o no selectiva con pérdida de IgG, IgA e IgM. La positividad del antisuero anti-IgM indica la salida de moléculas de elevado peso molecular a través del glomérulo.⁽⁹⁾ Esta salida es más evidente en los estadios avanzados de la nefritis lúpica con glomeruloesclerosis. La proteinuria en estadios avanzados es similar a la del síndrome nefrótico y se estima que la presenta el 50 % de los pacientes con nefritis lúpica.⁽¹⁰⁾ En estos casos se pierde más albúmina que

globulinas por su bajo peso molecular, lo que incide directamente en el valor del cociente albúmina/globulina y provoca su inversión parcial o total.

Las entidades clínicas con capacidad para elevar la banda gamma del PE en su forma policlonal abarcan, además del LES, un gran número de enfermedades infecciosas y procesos inmunitarios posteriores a infecciones, artritis reumatoidea, cirrosis hepática, poliarteritis nudosa, esclerodermia, entre otras.⁽²⁾

El hallazgo de un cociente albúmina/globulina invertido resulta insuficiente para afirmar la presencia de actividad lúpica. Es necesario vincular el cociente albúmina/globulina invertido con una valoración clínica y de laboratorio en dependencia de los diversos criterios o índices para determinar actividad (BILAG, ECLAM, SLAM, SLICC, SLEDAI, LAI y SLAQ).^(11,12) Se debe también excluir las entidades clínicas modificadoras de la banda gamma en su forma policlonal.

La imposibilidad de realizar la exclusión de dichas entidades obliga a realizar un perfil inmunológico completo para poder cuantificar un incremento en los diversos tipos de autoanticuerpos indicadores de actividad. La detección de anticuerpos es imprescindible en estos casos, porque la inversión del cociente albúmina/globulina es un reactante de fase aguda inespecífico con poca utilidad de forma aislada.

Conclusiones

Aun cuando existen muchos factores capaces de modificar el cociente albúmina/globulina, este podría resultar en una prueba de laboratorio útil para determinar actividad en el LES. La interpretación de la prueba debe ir necesariamente aparejada a la estimación de actividad por los criterios clínicos de mayor uso (SLICC, SLEDAI, BILAG, entre otros). Se requieren nuevas investigaciones que evalúen la sensibilidad y especificidad de este hallazgo como un indicador de actividad en pacientes con LES.

Referencias bibliográficas

1. Bermúdez-Marrero WM, Vizcaino-Luna Y, Bermúdez-Marrero WA. Lupus eritematoso sistémico. Acta Médica del Centro. 2016 [Acceso 29/07/2020];11(1). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/795>
2. Prieto-Valtueña JM, Yuste-Ara JR. Balcells. La Clínica y el Laboratorio. 23.^a ed. Barcelona: Elsevier España; 2019.

3. Sakthiswary R, D’Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2014 [Acceso 14/09/2020];93(16):e86. Disponible en: https://journals.lww.com/mdjournal/Fulltext/2014/10020/Intravenous_Immunoglobulin_in_the_Therapeutic.2.aspx
4. Mendez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol*. 2018 [Acceso 30/07/2020];25(2):112-25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S012181231830029X>
5. Martínez-Larrarte JP, Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Poalasin-Narváez LA, Fernández-Zamora O. Estudio neuroinmunológico en un paciente con manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Reumatol*. 2014 [Acceso 15/09/2020];16(3 Suppl. 1):385-90. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/371>
6. Ding J, Zheng Z, Li X, Feng Y, Leng N, Wu Z, *et al*. Urinary albumin levels are independently associated with renal lesion severity in patients with lupus nephritis and little or no proteinuria. *Med Sci Monit*. 2017 [Acceso 31/07/2020];23:631-9. Disponible en: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/899973>
7. Blanco-Mesa B, Santana-Porbén S, Salabarría-González JR. Importancia de los valores de proteinuria para el diagnóstico de la nefropatía asociada al lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Reumatol*. 2018 [Acceso 14/09/2020];20(3):e42. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/663>
8. Faria-Miguel D, Teresa-Terreri M, Rodrigues-Pereira RM, Bonfá E, Almeida-Silva CA, Corrente JE, *et al*. Comparison of urinary parameters, biomarkers, and outcome of childhood systemic lupus erythematosus early onset lupus nephritis. *Advances in Rheumatology*. 2020 [Acceso 14/09/2020];60:10. Disponible en: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-020-0114-4>
9. Miguel-Morales M, Agramonte-Llanes OM. Proteinuria en gammapatías monoclonales. *Rev Cubana Hematol*. 2016 [Acceso 14/09/2020];32(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/355>
10. Almaani S, Meara A, Rovin HB. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 [Acceso 15/09/2020];12(5):825-35. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/12/5/825.long>

11. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. Reumatología Clínica. 2014 [Acceso 31/07/2020];10(5):309-20. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-indices-compuestos-evaluar-actividad-enfermedad-articulo-S1699258X14000539>
12. Vera-Rivero DA, Chirino-Sánchez L, Martínez-Lastre A. Medición de la actividad lúpica y daño acumulado en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Cubana Reumatol. 2019 [Acceso 15/09/2020];21(2):e88. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/675>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Contribución de los autores

José Francisco Cancino Mesa: Contribución a la idea, redacción del borrador del artículo y de su versión final, revisión crítica de la versión final y su aprobación.

Abel Ernesto Luna López: Contribución a la idea, redacción del borrador del artículo y de su versión final, aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Jorge Casí Torres: Contribución a la idea, redacción del borrador del artículo y de su versión final, aprobación de la versión final que se envió para publicar.