



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ANÁLISIS DE ANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO

BECERRA AGUILAR MARIA BELEN
MÉDICA

MACHALA
2019



UTMACH

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD**

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

**ANÁLISIS DE ANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**BECERRA AGUILAR MARIA BELEN
MÉDICA**

**MACHALA
2019**



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ANÁLISIS DE ANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO

BECERRA AGUILAR MARIA BELEN
MÉDICA

PALADINES FIGUEROA FRANKLIN BENJAMIN

MACHALA, 01 DE FEBRERO DE 2019

MACHALA
01 de febrero de 2019

Nota de aceptación:

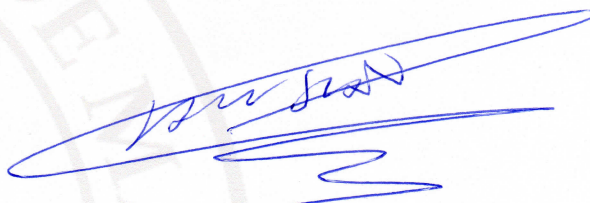
Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado ANÁLISIS DE ANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



PALADINES FIGUEROA FRANKLIN BENJAMIN
0910322510
TUTOR - ESPECIALISTA 1



ZAMBRANO LUNA JUSTINO ALBERTO
0923563266
ESPECIALISTA 2



CHILQUINGA VILLACIS SIXTO ISAAC
0910156033
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: viernes 08 de febrero de 2019 - 13:18

Urkund Analysis Result

Analysed Document: EXAMEN COMPLEXIVO MARCADORES SEROLOGICOS EN
LES....docx (D47084780)
Submitted: 1/21/2019 7:29:00 PM
Submitted By: mbbecerra_est@utmachala.edu.ec
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, BECERRA AGUILAR MARIA BELEN, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado ANÁLISIS DE ANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 01 de febrero de 2019



BECERRA AGUILAR MARIA BELEN
0706455672

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mis padres, siendo ellos un pilar fundamental para formarme como una profesional, quiero agradecer sus esfuerzos por darme una excelente educación e inculcarme siempre que siga adelante con mis metas y propósitos, han sido, son y serán siempre mi motor de motivación.

RESUMEN

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico es una entidad autoinmune, crónica, multisistémica, cuya característica inmunopatológica principal es la unión de autoanticuerpos e inmunocomplejos en órganos y tejidos, afectando más al sexo femenino que al masculino; se conoce que para un correcto diagnóstico los anticuerpos antinucleares son el marcador serológico clave para pacientes con Lupus. **Objetivo:** Determinar qué marcadores serológicos ayudan a un correcto diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico. **Desarrollo:** Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos de Pub-Med y Science Direct. **Conclusión:** Los anticuerpos antinucleares en general y especialmente el anti-ADNds y Anti-Sm se consideran marcadores serológicos imprescindibles para el diagnóstico de LES ya que han demostrado alta sensibilidad y especificidad en comparación a otros marcadores. Actualmente el Anti-Nuc y Anti-C1q según estudios serán anticuerpos prometedores para el diagnóstico de LES.

Palabras claves: Lupus Eritematoso Sistémico, Anticuerpos, Marcadores Serológicos, Diagnóstico, Anticuerpos Antinucleares.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune, chronic, multisystemic entity, whose main immunopathological characteristic is the union of autoantibodies and immunocomplexes in organs and tissues, affecting more the female than the male sex; It is known that for a correct diagnosis, antinuclear antibodies are the key serological marker for patients with Lupus. **Objective:** To determine which serological markers help the correct diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. **Development:** A literature review was made in the Pub-Med and Science Direct database. **Conclusion:** Antinuclear antibodies in general and especially anti-dsDNA and Anti-Sm are considered essential serological markers for the diagnosis of SLE since they have shown high sensitivity and specificity in comparison to other markers. Currently Anti-Nuc and Anti-C1q according to studies will be promising antibodies for the diagnosis of SLE.

Key Words: Systemic Lupus Erythematosus, Antibodies, Serological Markers, Diagnosis, Antinuclear antibodies.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
DESARROLLO	11
1. DEFINICIÓN	11
2. EPIDEMIOLOGÍA	11
3. FISIOPATOLOGÍA	12
4. MARCADORES SEROLÓGICOS	13
4.1. Anticuerpos Antinucleares	13
4.2. Anticuerpos antinucleares contra ADN de doble cadena (Anti-ADNs)	14
4.3. Anti Smith (Anti-Sm)	15
4.4. Anti- ribonucleoproteína (Anti-RNP)	16
4.5. Antígenos nucleares extraíbles (Anti-Ro)	16
4.6. Autoanticuerpos contra ARN polimerasa III (Anti-SSB o Anti-La)	16
4.7. Autoanticuerpos contra los componentes de las proteínas fosforilada (Anti-P)	17
4.8. Anticuerpos contra citoplasma de los neutrófilos (ANCA)	17
4.9. Anticuerpo Anti Nucleosoma (Anti-Nuc)	18
4.10. Anticuerpo anti-C1Q	18
5. CONCLUSIÓN	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

INTRODUCCIÓN

Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad desafiante y complicada de evaluar. La heterogeneidad clínica se relaciona con la complejidad de los factores (genéticos, hormonales y ambientales) que la causan y con la producción de autoanticuerpos con el que está asociado. (1)

Este trastorno autoinmune es considerado una enfermedad multisistémica, crónica, el cual se caracteriza por una excesiva producción de autoanticuerpos a antígenos nucleares y citoplasmáticos(2). En la actualidad el avance científico acerca del conocimiento y comprensión de su etiopatogenia es destacado, en parte, debido a que se han determinado nuevos anticuerpos relacionados.

LES se caracteriza por alteraciones en la respuesta inmune innata como adquirida así también por factores ambientales como rayos ultravioleta (UV) que producen el 70% de las exacerbaciones y por factores genético por defecto en los genes de complejo mayor de histocompatibilidad (MCH-HLA-A1, B8, DR3). El desequilibrio entre la apoptosis y eliminación de desechos nucleares es clave en LES. (3,4). “El sistema inmune utiliza este proceso de apoptosis para eliminar los clones autorreactivos de células B y T, los defectos contribuyen a la persistencia de estos clones, provocando enfermedades autoinmunes. El gen SCL-3, que tiene un rol en el control de la apoptosis, acelera el LES y además activa las células dendríticas con aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias”.(4)

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se encuentran en la mayoría de los individuos con Lupus activo; sobre todo los de doble cadena que se los considera específicos para el diagnóstico de Lupus.(5). Los anticuerpos contra ácido desoxirribonucleico de doble cadena (ADNds) y anti Smith (Anti-Sm) son parte de los criterios diagnósticos para Lupus Eritematoso Sistémico. También otras especificidades de ANA se integran en el perfil serológico de los pacientes con Lupus: Anti-nucleosomas (anti-Nuc), anti-ribonucleoproteína (anti-RNP), anti-Ro, anti-La.(6). El objetivo del presente proyecto es determinar qué marcadores serológicos ayudan a un diagnóstico de LES.

DESARROLLO

1. DEFINICIÓN

Lupus eritematosos sistémico es un trastorno autoinmune, crónico y multisistémico donde ciertos órganos y tejidos sufren daños por adherencia de autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Aproximadamente en un 90% se ven afectadas las mujeres entre la pubertad y la menopausia, con una relación de 9:1 respecto a los hombres, aunque hay predisposición de LES cualquier edad, sexo o etnia (2,4).

2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia e incidencia del LES va en aumento, “se estima una incidencia en Norteamérica, Sudamérica y Europa de 1 a 23 por cada 100.000 habitantes” (2). Actualmente es una entidad que produce discapacidad física como funcional, la cual va desde una afectación muco-cutánea o articular simple a una alteración cognitiva, enfermedad renal terminal y trombosis, asociándose a un mayor riesgo de muerte prematura (7).

Al ser el LES una entidad compleja por sus múltiples presentaciones como: artritis, problemas neurológicos, renales y alteraciones en exámenes de laboratorio, destacando el aumento de los niveles de autoanticuerpos, es considerada una enfermedad con un alto porcentaje de mortalidad, siendo importante la atención continua, realizando pruebas constantes de marcadores serológicos para conocer la actividad de esta patología. Gracias a estudios y nuevos avances, la mortalidad de los pacientes con LES ha mejorado en los últimos 30 años (8).

3. FISIOPATOLOGÍA

El Lupus es producto de una respuesta autoinmune, en donde el sistema inmunológico innato como adaptativo reaccionan de forma inapropiada a células que tienen partículas de ácido nucleico, pero la producción de ANA es más común de lo que se cree en la población general y no en todas las personas producen LES, lo que sugiere que existen

más factores involucrados en la patogenia de esta entidad como: factores genéticos y ambientales (8).

Cuando existe predisposición genética el riesgo de desarrollar LES aumenta, se evidencia su asociación con antígenos (HLA II, DR2-DR3), defectos del complemento (C1.C1r, C1s, C2, C4, C5 y C8). La epigenética está recibiendo gran atención en LES ya que procesos epigenéticos como: la metilación del ADN, modificaciones post-traduccionales de histonas y ARN no codificante desempeñan un rol importante en la expresión genética (3,4).

Al tener el LES más predilección por el sexo femenino, se atribuye que las hormonas femeninas tienen un rol importante en su desarrollo, así como también ciertos fármacos como por ejemplo: Hidralazina, penicilamina D que provocan daño en la metilación del ADN, alteran la expresión genética, provocando lupus inducido por drogas o lupus farmacológico. La radiación ultravioleta (UV) es un factor bien descrito en LES, ya que los efectos de esta induce rupturas en el ADN, generando partículas de ácido nucleico, provocando muerte celular al incrementar la apoptosis de los queratinocitos. La luz UV produce una exacerbación del 70%, siendo la fotosensibilidad un predictor importante, formado parte de los criterios para el diagnóstico de Lupus (4,8).

Un desequilibrio entre la apoptosis y eliminación de desechos nucleares es una característica en LES, estas células normalmente son eliminadas pero cuando su número excede lo normal, provocan una respuesta inmune que activa sensores de ácido nucleico y receptores tipo Toll (TLR), varias células expresan TLR en su superficie como células T y B, células dendríticas, macrófagos y células no inmunes como células epiteliales y fibroblastos, el complemento también tiene un rol importante en la fagocitosis de estas células y restos de desecho por lo tanto alteraciones de sus componentes provoca una eliminación deficiente de los mismos, especialmente disminución de C1q se lo considera un fuerte factor para desarrollar LES (3,9).

También existen citoquinas asociadas a LES como: factor de necrosis tumoral (TNF), Interleucina-4 (IL-4, IL-6, IL-10) y su efecto es producir autoanticuerpos e inflamación. El factor activador de células B (BAFF) el cual ayuda a la homeostasis de la células B, cuando sus niveles están exageradamente aumentados disminuyen la eficacia de

selección de células B provocando clones autorreactivos persistente y en estudios se conoce que niveles séricos de BAFF están aumentados en pacientes con Lupus (3,10). Los neutrófilos son reguladores importantes en la inmunidad innata como adaptativa y en LES presentan defectos en su fagocitosis, estos neutrófilos defectuosos tienen mayor predisposición a la netosis, que no es más, que un mecanismo de muerte celular, conocido como trampas extracelulares de neutrófilos (NET) el cual puede experimentar modificaciones, siendo éste, una pieza importante para el desarrollo de antígenos nucleares y producción de autoanticuerpos (3,11).

4. MARCADORES SEROLÓGICOS

4.1. Anticuerpos Antinucleares

Los ANA son anticuerpos que se presentan en un amplio número de enfermedades, pero se consideran como marcadores serológicos clave para el diagnóstico de LES, es así que los últimos 50 años ha tenido gran relevancia, ya que forman parte de los criterios de clasificación de Lupus (12,13).

Los ANA son una amplia gama de moléculas que se dividen en dos grupos. El primero son anticuerpos que reconocen el ADN, nucleosomas e histonas como: anticuerpos contra antígenos de ADN de cadena sencilla (Anti-ADNss), anticuerpos contra antígenos de ADN de cadena doble (Anti-ADNds), anti-nucleosoma (anti-Nuc). El segundo incluye ANA que se adhieren a complejos de ARN, se dirigen a los componentes proteicos de los complejos pequeños ribonucleoproteínas nucleares (snRNPs) y son otras especificidades de ANA que integran en el perfil serológico de los pacientes con Lupus: Anti-nucleosomas (anti-Nuc), anti-ribonucleoproteína (anti-RNP), anti-Ro, anti-La. Pero solos los anti-ADNds y Anti-Sm forman parte de los criterios para LES (6,12,14).

Para el diagnóstico de LES se debe cumplir los criterios de clasificación del grupo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) que fueron desarrollados en 1982 y recientemente modificados en el 2012 el cual contiene 11 criterios clínicos y 6 inmunológicos, dentro de estos se encuentran los ANA, indica que para clasificar a un paciente con LES debe estar presente un criterio clínico y uno inmunológico, dentro del criterio inmunológico están los ANA en general y anti-DNAds, anti-Sm, y

antifosfolipidos, esta nueva modificación reconoce que el sello serológico es esencial para esta enfermedad. Pero en la práctica clínica diría los pacientes se presentan con menos de 4 criterios (14).

4.2. Anticuerpos antinucleares contra ADN de doble cadena (Anti-ADNds)

Estos anticuerpos que reconocen y se unen al ADN (anti-ADN) son clave serológica en LES y son considerados biomarcadores por excelencia, descubiertos en 1950 y con estudios posteriores estos anticuerpos anti-ADN demostraron su importancia para el diagnóstico de LES (13).

Aunque los Anti-ADNds son criticados porque no se conoce específicamente como se producen en LES, dificultan su aceptación como un criterio diagnóstico. Existen diversos problemas que deben discutirse, ya que el conocimiento antiguo y actual sobre el anti-ADNds indica que este biomarcador no podría ser específico de LES debido a que la inmunogenicidad del ADNds depende del contexto en que produzca, este puede formar una autoinmunidad sostenida por ADNds o en pacientes que son expuestos a una infección viral donde se forma un hapteno (nucleosoma/ADN) y formen un anticuerpo anti-ADN transitorio, en el primer ejemplo existe una producción de anti-ANDds sostenida por un defecto en la regulación del sistema inmunológico compatible con LES lo contrario al segundo que es un anticuerpo transitorio porque el individuo se expuso a un agente externo y que no se relaciona en lo absoluto con LES (15,16).

Sin embargo el estudio que validó los criterios SLICC, recopiló información de 702 pacientes, considerado uno de los estudios con una mayor muestra, multicéntrico en un periodo de 8 años y mantiene hasta la actualidad que los Anti-ADNds son marcadores serológicos clave para el diagnóstico de LES indicando que tienen una sensibilidad del 57.1% y su especificidad del 95.9% (17).

La presencia de Anti-ADNds se lo asocia a nefritis lúpica que pesar de décadas de investigación sigue siendo controvertido como producen su actividad nefrogénica, pero se cree que estos autoanticuerpos provocan inflamación y depositan inmunocomplejos en el glomérulo, aunque estudios indican que no todos los pacientes con títulos positivos de anti-ADNds desarrollan nefritis, ya que solo aquellos anticuerpos que reaccionen de manera cruzada con antígenos glomerulares provocan nefritis (18).

Es importante conocer que método se debe emplear para la detección de los Anti-ADNds, que puede ser por radioinmunoensayo (Farr), inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA; ciertos métodos pueden dar positivo en un ensayo y negativo en otro, creando un poco de confusión sobre qué método se debe emplear, pero para ciertos investigadores el método Farr es considerado un patrón de oro ya que permite detectar los anticuerpos con una alta sensibilidad y especificidad pero es un método peligroso y no muy accesible para el paciente por su costo. Actualmente los métodos más utilizados son IFI y ELISA. Es importante indicar que los métodos Farr e IFI son altamente específicos (98-99%) en comparación con el método de ELISA con una especificidad del 70% (12,19).

4.3. Anti Smith (Anti-Sm)

Los Anti-Sm se encuentra en un 15 a 30% de los pacientes con LES, con una sensibilidad del 26.1% y especificidad del 98.7% (17). Se los asocia a daño renal y alteraciones hematológicas y en múltiples estudios se lo considera a los Anti-Sm específicos para LES ya que la positividad de estos anticuerpos podría ser útil especialmente cuando los Anti-ADNds no son detectables (20). En un estudio retrospectivo de Salem et al., se evaluó los Anti-Sm en 246, pacientes de estos 153 fueron positivos para Anti-Sm y un 47,9% se los relaciona con nefritis lúpica, 77% anemia, 49% leucopenia y 26% trombocitopenia y concluyó que la prevalencia del marcador serológico es del 5- 49%, y que los Anti-Sm no se relacionan con alteraciones hematológicas (21). Sin embargo en otro cohorte multiétnico con una muestra de 2322 pacientes mayores a 16 años con LES, los anticuerpos se encontraron presentes en 579 pacientes y el análisis concluyó que se asocian con serositis, daño renal, anemia, leucopenia y linfopenia (22).

Igualmente que los anti-ADNds es importante conocer qué método debe emplearse, los más destacados son quimioluminiscencia (CLIA) Y ELISA. Mediante su detección por ELISA tiene una sensibilidad 18.4 y una especificidad cercana al 100% y por CLIA una sensibilidad del 53.1% y especificidad del 95.3%, llegando a la conclusión que la detección de anticuerpos por CLIA ofrece un diagnóstico mejor para LES (23).

4.4. Anti- ribonucleoproteína (Anti-RNP)

Los anticuerpos anti-RNP se detectan en gran parte de los pacientes con LES y se los asocia al fenómeno de Raynaud, pero la positividad de los Anti-RNP han demostrado que tienen una especificidad desconocida y una sensibilidad 45% lo que indica que aunque se detecten en los pacientes con LES no son suficientes para considerar su diagnóstico, además son anticuerpos que se detectan en otras patologías, específicamente en la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (MCTD) y la presencia de este marcador serológico es una característica sine qua non para MCTD, ya que los Anti-RNP forman parte de los criterios diagnósticos para MCTD considerándose un criterio inmunológico obligatorio (12,24,25).

4.5. Antígenos nucleares extraíbles (Anti-Ro)

Los anti-Ro se clasifican en anti-Ro 52 y anti-Ro 60 también conocidos como Anti SS-A, tienen una sensibilidad del 40% y especificidad del 87-94% y son anticuerpos que se detectan en múltiples enfermedades reumáticas y autoinmunes sistémicas como: LES especialmente Lupus cutáneo y Lupus neonatal, síndrome de Sjögren (SS), Artritis Reumatoide (AR), existen diferencias entre los Anti-Ro 52 y Anti-Ro 60. El anti-Ro 52 es positivo en un 35% en Miositis y el anti-Ro 60 en Síndrome de Sjögren y LES, en múltiples ensayos se observó que su reactividad se enmascara cuando se mezclan sus antígenos en mismo suero, por lo que se recomienda que los kits de ensayo se hagan por separado con el fin de evitar falsos negativos o falsos positivos (20,26).

Los anti-Ro/SSA se los detecta en Lupus 50% asociados a lupus cutáneo y en un 75% Síndrome Sjögren primario y 10% se detecta SS secundario, por lo tanto títulos elevados de Anti-Ro apoyan fuertemente el diagnóstico de SS primario que de LES (20).

El clínico debe saber que una madre portadora Anti-Ro se asocia con la aparición de Lupus Neonatal, el riesgo del primer hijo con una madre portadora de Anti-Ro de desarrollar Lupus Neonatal es del 2-3% y el riesgo aumenta un 16% para el segundo hijo (19). Por lo tanto la presencia de un Anti-Ro en una mujer embarazada debe ser un factor de preocupación por el médico ya que las consecuencias de un niño nacido con Lupus Neonatal son devastadoras.

4.6. Autoanticuerpos contra ARN polimerasa III (Anti-SSB o Anti-La)

Los Anti-La tiene una sensibilidad del 15% y una especificidad desconocida para LES presentándose solo en un 50% de los pacientes con Lupus (20), y en un 75-90% se detectan en SS, pero su importancia radica en que una madre portadora de Anti-La se asocian en un 75-90% a Lupus Neonatal (19). Una cohorte realizado por Llanos et al., en EE.UU en 277 familias indicó que la recurrencia de lupus neonatal es del 17-18% en el embarazo posterior diagnosticándose en la semana 18-25 y concluyó que sólo un 2% de las madres portadoras con Anti-Ro y Anti-La tienen un niño con Lupus Neonatal, dando a entender que si bien los anticuerpos se encuentran presentes no son suficientes para inducir esta entidad. Pero la alta morbi-mortalidad abre caminos en búsqueda de terapias preventivas, especialmente a madres con un hijo previamente afectado (27).

En conclusión los anticuerpos anti-Ro y anti-La son más específicos para el diagnóstico de síndrome de Sjögren que de LES considerándolos un marcador serológico clave para esta entidad, ya que forman parte de los criterios diagnóstico de SS. Sin embargo estudios indican que solo se deben realizar en pacientes seleccionados y más no como un examen de rutina (28,29).

4.7. Autoanticuerpos contra los componentes de las proteínas fosforilada (Anti-P)

Son autoanticuerpos que van contra los componentes de la proteínas fosforilada conocida como proteína P del ribosoma (Anti-P) y se encuentra en un porcentaje disminuido de pacientes con LES (30), presentándose solo en un 10-20%, estos anticuerpos se los asocia con la presentación de psicosis en LES pero por su baja sensibilidad y especificidad se consideran un marcador serológico con poca utilidad clínica (20). En un Meta-análisis realizado por los colaboradores de SLICC en 30 centros médicos de 11 países se midieron autoanticuerpos como anti-RN2, anticoagulante lúpica (LA) anti-ribosoma P, anti- β 2 glicoproteína-I en pacientes con Lupus neuropsiquiátrico, donde se presentó en un (9.2%)anti-ribosomal, (13.7%) anti-RNP2, (15.1%) anti- β 2 glicoproteína-I y (21.9%) LA. Estos hallazgos evidencian que los anticuerpos LA se asocian mucho más a manifestaciones neuropsiquiátricas en LES a diferencia de los Anti-ribosoma P. Pero con la gran variedad de manifestaciones

neuropsiquiátricas es difícil determinar que un solo biomarcador prediga todos estos eventos (31).

4.8. Anticuerpos contra citoplasma de los neutrófilos (ANCA)

Los ANCA también son anticuerpos que se detectan en pacientes con Lupus, pero no existe suficiente evidencia de que estos marcadores serológicos se relacionan o tenga relevancia clínica para LES, en el estudio de Cardillari et la., la presencia de ANCA en Lupus tuvo una significativa relación con glomerulonefritis pero concluyen que se necesitan de más estudios para evidenciar la asociación entre LES y glomerulonefritis (32). Actualmente los ANCA se considera una prueba diagnóstica en Vasculitis, pero en el estudio de Martínez et al., se demostró que pueden estar presentes en cualquier estado inflamatorio y autoinmune como Lupus, Hepatitis Autoinmune además de las vasculitis (33). Sin embargo los ANCA son biomarcadores serológicos distintivo de las vasculitis siendo útiles para predecir el pronóstico y tratamiento de estas entidades (34).

4.9. Anticuerpo Anti Nucleosoma (Anti-Nuc)

Es conocido que en LES existe una producción de autoanticuerpos hacia los antígenos nucleares como la cromatina, donde la unidad estructural de esta es el nucleosoma. En base a esta explicación estudios indican que el nucleosoma es un antígeno importante en lupus y que los anti-ADNds serían sólo un subconjunto de estos anticuerpos, si bien es cierto que los anti-ADNds son un biomarcador que forma parte de los criterios de SLICC, el Anti Nucleosoma podría evidenciar una mejor efectividad para el diagnóstico de Lupus (35).

En un estudio de Li Timothy et al., comparó los anti-Nuc como marcadores serológicos específicos para Lupus versus los Anti-ADNds, en 51 pacientes en un periodo de 14 meses, utilizando ensayo Farr para los Anti-ADNds y ELISA para Anti-Nuc, se obtuvo especificidad del (0.83) superando al anti-ADNds con (0.67), demostrando mayor especificidad que el biomarcador tradicional, concluyó que los anti-Nuc superan a los anti-ADNds en especificidad, así también para valorar la actividad del Lupus y apoya la inclusión de los anti-Nuc como un biomarcador para el diagnóstico de LES (35).

4.10. Anticuerpo anti-C1Q

La hipótesis de que la vía clásica del complemento es imprescindible para realizar un aclaramiento en la apoptosis, es apoyada por muchos estudios, la alteración de esta cascada provocan defectos en sus proteínas provocando producción de autoanticuerpos, aquello explicaría la asociación de estos componentes con Lupus. Específicamente de C1q que tiene un rol importante para la eliminación de complejos inmunes y residuos de desecho (36–38).

En un estudio se evaluó la presencia de estos anticuerpos en 135 pacientes y se tuvo una relación significativa ante los biomarcadores tradicionales como anti-ADNds y anti-Sm, y su asociación con nefritis lúpica, concluyendo que niveles altos de C1q se asocia a nefritis lo cual indica que su positividad sería un indicador de mal pronóstico (36).

En un cohorte de 126 pacientes, 69 tenían NL y 57 no tenían NL y los títulos de anti-C1q fueron mucho más altos en el grupo que aún no desarrollaban nefritis, confirmando la utilidad de este anticuerpo como un factor predictor de daño renal, además también se encontró asociación entre anti-C1q y manifestaciones cutáneas (38).

CONCLUSIÓN

Al ser esta patología un trastorno autoinmune con sus diferentes afectaciones multisistémicas, los nuevos avances sobre el conocimiento en su etiopatogenia, siguen considerando al Lupus Eritematoso Sistémico una patología compleja con una alta tasa de morbimortalidad.

Los anticuerpos antinucleares específicamente los Anti-ADNds y los Anti-Sm siguen considerándose el sello serológico clave para el diagnóstico de LES, ya que han demostrado tener alta sensibilidad y especificidad en comparación a otros marcadores serológicos. Además estos anticuerpos pertenecen a los criterios diagnósticos en la clasificación SLICC la cual siguen vigentes hasta la actualidad. Los marcadores serológicos como como Anti-Ro-Anti-La, Anti-RNP, Anti-P forman parte del perfil serológico ya que se detectan en los pacientes con LES pero su positividad no son indicativos de LES.

En los nuevos avances sobre marcadores serológicos los Anti-Nuc y los Anti-C1q serán marcadores muy prometedores para el diagnóstico de LES, Incluso según estudios los Anti-Nuc podrían reemplazar a los anti-ADNds, pero se necesita de más estudios que lo respalden.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* [Internet]. thelancet; 2014;384(November):1878–88. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8).
2. Galindo M, Molina RA, Álvarez JLP. Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Med* [Internet]. Elsevier España, S.L.U.; 2017;12(25):1429–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.01.001>.
3. Tsokos GC, Mán MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716–30.
4. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Rev Med e Investig*. 2013;3(1):8–16.
5. Bartels CM. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) [Internet]. *medscape*. 2018. p. 1–47. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/332244-overview#a3>.
6. Kokuina E, Toro ME del, Gutiérrez Á, Ortiz A, Sánchez Y, Campos DP. Anticuerpos antinucleares específicos y afectaciones orgánicas en 180 pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 2015;17:151–7. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubreu/cre-2015/cre152i.pdf>.
7. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: Prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):605–20.
8. Kaul¹ A, , Caroline Gordon² , Mary K. Crow³ , Zahi Touma⁴, Murray B. Urowitz⁴ Ronald van Vollenhoven⁵ GR-I and GH. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. Macmillan Publishers Limited; 2016;2(June):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>.

9. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: An update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1–7.
10. Liu Z, Davidson A. BAFF and selection of autoreactive B cells [Internet]. Vol. 32, *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd; 2011. p. 388–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2011.06.004>.
11. Smith CK, Kaplan MJ. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):448–53.
12. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing-misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017;13(8):495–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.74>.
13. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies - Quintessential biomarkers of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(2):102–10.
14. Olsen NJ, Karp DR. Autoantibodies and SLE - The threshold for disease. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;10(3):181–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.184>.
15. Rekvig OP. The anti-DNA antibody: Origin and impact, dogmas and controversies. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(9):530–40.
16. Rekvig OP. Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: Critical remarks. *Clin Exp Immunol*. 2015;179(1):5–10.
17. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
18. Seredkina N, van der Vlag J. Lupus Nephritis: Enigmas, Conflicting Models and an Emerging Concept. *Mol Med* [Internet]. 2013;19(1):161–9. Available from: http://molmed.org/content/pdfstore/13_010_Seredkina.pdf.

19. Bastias C, Sigma F, Rodriguez C. LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. *Rev medica Clin las condes* [Internet]. Clínica Las Condes; 2015;26(6):764–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.11.005>.
20. Schur Peter H. Know your labs: a review of state-of-the-art testing for SLE and connective tissue disease [Internet]. *THE Rheumatologist*. 2009 [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://www.the-rheumatologist.org/article/know-your-labs/4/>.
21. Salem T Ben, Tougorti M, Naceur I, Ghorbel I Ben, Lamoulou M, Houman M. PS2:37 Anti-Smith antibodies influence on clinical, biological and immunological features of systemic lupus erythematosus in tunisian patients. *Lupus Sci Med* [Internet]. Archives of Disease in childhood; 2018 Mar 1 [cited 2019 Jan 14];5(Suppl 1):A51–A51. Available from: https://lupus.bmj.com/content/5/Suppl_1/A51.1.
22. Arroyo-Ávila M, Santiago-Casas Y, McGwin G, Cantor RS, Petri M, Ramsey-Goldman R, et al. Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. *Clin Rheumatol* [Internet]. NIH Public Access; 2015 Jul [cited 2019 Jan 14];34(7):1217–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896533>.
23. Carvajal Alegria G, Capaldo C, Roguedas-Contios A-M, Hanrotel-Saliou C, Pluchon M, Pasquier E, et al. AB0449 Coupling Anti-SM Antibody Detection and Anti-Chromatin Antibody Detection Improves The Diagnosis and Prognosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2016 Jun 15 [cited 2019 Jan 14];75(Suppl 2):1060.1-1060. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-eular.3426>
24. Romero-Díaz J, Sánchez-Guerrero J. Mixed Connective Tissue Disease. *Handb Syst Autoimmune Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;13(1):321–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.03.002>.

25. Abraham M, Derk CT. Anti-ribosomal-P antibodies in lupus nephritis, neuropsychiatric lupus, lupus hepatitis, and Chagas' disease: Promising yet limited in clinical utility. *Rheumatol Int.* 2015;35(1):27–33.
26. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2009;8(7):632–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.010>.
27. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, Clancy RM, Friedman DM, Kim MY, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum* [Internet]. NIH Public Access; 2009 Oct [cited 2019 Jan 15];60(10):3091–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19790064>.
28. Hernández-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;10(3):123–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.001>.
29. Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity.* 2005;38(1):55–63.
30. Donald B Bloch M. Anticuerpos antirribosómicos de la proteína P - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/antirribosomal-p-protein-antibodies>.
31. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Clarke A, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1726–32.
32. Cardinalli A, Ginaca A, Espada G, Pizzimenti MC, Rivas ME, Leggire L, et al. Utilidad clínica de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en lupus eritematoso sistémico juvenil. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam* [Internet]. 2013;47(1):145–53. Available from: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos * lupus eritematoso sistémico juvenil ab- sorbente anticuerpos antinucleares.

33. Martínez Téllez G, Torres Rives B, Rangel Velázquez S, Sánchez Rodríguez V, Ramos Ríos MA, Fuentes Smith LE. Anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo: Positividad y correlación clínica. *Reumatol Clin* [Internet]. SEGO; 2015;11(1):17–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.010>.
34. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1680–91.
35. Li T, Prokopec SD, Morrison S, Lou W, Reich H, Gladman D, et al. Anti-nucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):449–57.
36. Córlica ME, Lopez Sanchez G, Moya Alvarado P, Sarmiento M, Diaz Torne C, Castellví I, et al. AB0688 Anti-C1Q antibody as a biomarker for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2013 Jun 23 [cited 2019 Jan 16];71(Suppl 3):678.2-678. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-eular.688>.
37. Beurskens FJ, van Schaarenburg RA, Trouw LA. C1q, antibodies and anti-C1q autoantibodies. *Mol Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;68(1):6–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.05.010>.
38. Kabeerdoss J, Gupta N, Pulukool S, Mohan H, Mahasampath G, Danda D. Anti-C1q antibody is associated with renal and cutaneous manifestations in asian indian patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Diagnostic Res* [Internet]. JCDR Research & Publications Private Limited; 2017 Mar [cited 2019 Jan 16];11(3):39–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511434>.