

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS
FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
CARRERA DE BIOQUIMICA
INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE
DIAGNOSTICO E INVESTIGACION EN SALUD



CORRELACION DE LOS NIVELES DE LOS
BIOMARCADORES ANTI DS DNA, ANTI ANTICUERPOS
ANTI NUCLEARES, ANTI C1Q, ANTI NUCLEOSOMA,
BETA 2 MICROGLOBULINA, 25 OH VITAMINA D Y
FERRITINA CON LA REACTIVACION CLINICA DE
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y NEFROPATIA
LUPICA

Tesis de grado presentada para la obtención de Licenciatura en Bioquímica

POR: CARMEN ESTEFANIA ROSALES ESPINOZA

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO SOSA TORDOYA, *Esp.*

LA PAZ – BOLIVIA
Julio, 2019

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS
FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
CARRERA DE BIOQUIMICA
INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE
DIAGNOSTICO E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Tesis de grado:

**CORRELACION DE LOS NIVELES DE LOS BIOMARCADORES
ANTI DS DNA, ANTI ANTICUERPOS ANTI NUCLEARES, ANTI
C1Q, ANTI NUCLEOSOMA, BETA 2 MICROGLOBULINA, 25 OH
VITAMINA D Y FERRITINA CON LA REACTIVACION CLINICA
DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y NEFROPATIA LUPICA**

Presentada por: Carmen Estefanía Rosales Espinoza

Para optar al grado académico de Licenciatura en Bioquímica

Nota numeral.....

Nota literal.....

Ha sido:

Tutor: Dr. Luis Fernando Sosa Tordoya. *Esp.*

Tribunal: Dra. Natalia Núñez del Prado Alanes

Tribunal: Dr. Julio Pérez Gonzales

Tribunal: Dra. Willma Téllez Castellón

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	viii
AGRADECIMIENTOS	ix
I. RESUMEN	x
II. ABSTRACT	xv
III. INTRODUCCIÓN	1
IV. ANTECEDENTES	3
V. JUSTIFICACION	5
VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
VII. MARCO TERICO	7
A. Definición y prevalencia	7
B. Etiopatogenia	8
C. Signos y síntomas de Lupus Eritematoso Sistémico	10
D. Clasificación y características de Lupus Eritematoso Sistémico	12
1. Lupus Inducido por Fármacos	12
2. Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC)	14
3. Lupus Eritematoso Neonatal	15
4. Otras situaciones especiales de Lupus Eritematoso Sistémico	16
E. Manifestaciones de Lupus Eritematoso Sistémico	19
1. Manifestaciones inmunológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico	19
2. Manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso Sistémico	21
3. Manifestaciones hematológicas del Lupus Eritematoso Sistémico	21
4. Manifestaciones neurológicas en Lupus Eritematoso Sistémico	24
5. Manifestaciones gastrointestinales de Lupus Eritematoso Sistémico	25
F. Asociación de la presencia de auto-anticuerpos con la actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI)	25
G. Lupus Eritematoso Sistémico con riesgo a Nefropatía Lúpica	28
1. Definición y prevalencia	28
2. Patogénesis de Nefritis Lúpica	30
3. Manifestaciones de Nefritis Lúpica	33
4. Clasificación Nefropatía Lúpica	34
5. Factores predictores de remisión de Nefritis Lúpica	35

H.	Diagnóstico	36
1.	Evolución y recomendaciones de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico	36
I.	Tratamiento	37
1.	Medidas generales para el tratamiento del Lupus eritematoso sistémico	37
2.	Medidas generales para el tratamiento de Nefritis Lúpica	40
J.	Marcadores serológicos de la actividad del Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía Lúpica evaluados en el presente estudio	41
a)	Anticuerpos antinucleares (ANA) por Inmunofluorescencia indirecta (ANA-IFI)	42
b)	Anticuerpo Anti ds DNA	45
c)	Anticuerpos Anti C1q	48
d)	Anticuerpos Anti Nucleosoma	50
e)	25(OH) Vitamina D	51
f)	Beta 2 Microglobulina (B2M)	54
g)	Ferritina	56
K.	Marcadores serológicos en relación con la actividad de Lupus Eritematoso Sistémico y Nefritis Lúpica evaluados en el presente estudio	57
VIII.	OBJETIVOS	60
A.	OBJETIVO GENERAL	60
B.	OBJETIVOS ESPECIFICOS	60
IX.	DISEÑO METODOLOGICO	61
A.	DISEÑO DEL ESTUDIO	61
B.	DESCRIPCION DE LA POBLACION	61
1.	Criterios de Inclusión	61
a)	Grupo caso	61
b)	Grupo control	61
2.	Criterios de exclusión	61
3.	Tamaño de muestra	61
4.	Análisis estadístico	61
5.	Aspectos bioéticos	62
6.	Contexto y lugar	62

7. Financiamiento	62
C. MATERIAL BIOLÓGICO	63
D. MATERIALES Y MÉTODOS	63
1. Anamnesis y toma de muestra	63
X. RESULTADOS	64
XI. DISCUSIÓN	74
XII. CONCLUSIONES	84
XIII. RECOMENDACIONES	85
XIV. ANEXOS	95
XV. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	87

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico	11
Tabla 2. Medicamentos descritos como inductores del Lupus Eritematoso Sistémico inducido por fármacos	13
Tabla 3. Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI)	27
Tabla 4. Clasificación Nefropatía Lúpica	35
Tabla 5. Características descriptivas de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y pacientes control	64
Tabla 6. Actividad de la enfermedad de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico evaluada en función al Score SLEDAI	65
Tabla 7. Comparación de los niveles séricos y urinarios de 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina (suero/orina), Ferritina y Anticuerpos anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y pacientes control.	65
Tabla 8. Comparación de los títulos y patrones fluorescentes de los Anticuerpos anti nucleares (ANA) entre pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y pacientes control.	67
Tabla 9. Comparación de los niveles de 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina (suero/orina), Ferritina y Anticuerpos anti nucleares (ANA), Anticuerpos anti DNA dc, anti C1q, anti Nucleosoma en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico según la actividad de la enfermedad	68
Tabla 10. Correlación de los niveles de anticuerpos anti nucleares, anti C1q, 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina, anti Nucleosoma y Ferritina con el estado de actividad o inactividad del Lupus Eritematoso Sistémico activo y pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico inactivadeterminado por el score SLEDAI	69
Tabla 11. Correlación de los niveles de 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina (suero/orina), Ferritina y Anticuerpos anti nucleares (ANA), Anticuerpos anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma en Lupus Eritematoso Sistémico según la actividad de Nefritis Lúpica	71
Tabla 12. Comparación de los niveles de 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina (suero/orina), Ferritina y Anticuerpos anti nucleares (ANA), anti C1q, anti Nucleosoma frente a los niveles séricos de anticuerpos anti ds DNA en pacientes con Nefritis Lúpica y sin Nefritis Lúpica	72

INDICE DE IMAGENES

Imagen 1. Patrones de anticuerpos antinucleares (ANA)	44
Imagen 2. Mecanismo de acción de ds DNA en pacientes Lúpicos	47
Imagen 3. Mecanismo de acción del anticuerpo anti C1q	49
Imagen 4. Estructura de Nucleosoma	50
Imagen 5. Metabolismo de la Vitamina D	52

DEDICATORIA

Familia, amigos y personas especiales en mi vida, son un conjunto de seres queridos a los cuales dedico este nuevo logro que se ha concluido con éxito, gracias por el apoyo incondicional que me brindaron día a día en el transcurso de mi vida Universitaria.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco a la Universidad Mayor de San Andrés por haber sido parte en la formación de la carrera de Bioquímica para seguir adelante.

Agradezco a mi asesor de tesis, al Doctor Luis Fernando Sosa Tordoya. *Esp.*, por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como también por haberme brindado el apoyo, confianza y paciencia a lo largo del desarrollo de la tesis.

Agradezco también a todo el equipo del laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética del SELADIS, de manera especial a los Doctores Cabrera y Choquehuanca por haber sido parte del proceso de formación y conocimiento, que como recuerdo me quedaré con cada experiencia que me brindaron a lo largo de este tiempo.

Y para finalizar, agradecer por su amistad y compañerismo a todos los que fueron mis compañeros durante la realización de la realización de la tesis.

I. RESUMEN

Introducción.- El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune sistémica que se asocia a la producción de distintos auto-anticuerpos dirigidos contra componentes nucleares y citoplasmáticos presentes en las células de órganos y sistemas. Tiene un comienzo agudo o insidioso, se caracteriza por episodios de remisión y reactivación “brotos”. Ante la aparición de cada brote uno o más órganos o sistemas pueden ser afectados, siendo el daño inflamatorio crónico el responsable del daño orgánico terminal a mediano o largo plazo. De los órganos afectados el riñón es el que pone en mayor riesgo la vida de los pacientes Lúpicos.

Por lo tanto, el determinar el inicio de un brote de la enfermedad y el consecuente daño orgánico es un aspecto crucial para controlar de manera eficiente la enfermedad, pudiendo determinar de esta manera un tratamiento oportuno acorde al grado de afección del paciente; esto implica entre otros, contar con biomarcadores que con una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica que establezcan el inicio de la actividad del LES o reactivación de la Nefropatía Lúpica (NL).

Objetivo.- Correlacionar los niveles de los marcadores anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma, 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina y Ferritina con la reactivación clínica de Lupus Eritematoso Sistémico y riesgo a Nefritis Lúpica.

Metodología.- Se incluyó a 126 pacientes de los cuales 77 pacientes tenían diagnóstico clínico y de laboratorio de Lupus Eritematoso Sistémico y que además cumplían 4 de los 11 criterios del Colegio Americano de Reumatología, también se incluyó 49 pacientes como grupo control. Los participantes del estudio fueron incorporados entre marzo de 2017 y julio 2018, todos los participantes dieron su consentimiento informado para participar en el presente estudio.

A partir del suero obtenido de los participantes se realizó las siguientes determinaciones analíticas: anticuerpos anti nucleares (ANA), anti ds DNA, anti Nucleosoma (anti Nu), anti C1q, Beta 2 Microglobulina (B2M) , 25 OH Vitamina D (Vit D), Ferritina. Los niveles de

B2M además fueron medidos en la primera orina de la mañana. Todas las determinaciones analíticas incluyendo los cálculos e interpretación de los resultados fueron realizados según las instrucciones de los fabricantes de los kits comerciales.

Resultados.- Se estableció que existen diferencias significativas ($p < 0.001$) entre los niveles de los biomarcadores estudiados entre pacientes Lúpicos y grupo control. Los niveles de ANA, anti ds DNA y anti Nu se diferencian significativamente entre pacientes con Lupus activo “brote” e inactivo, siendo los anticuerpos ANA y anti Nu los más sensibles 96.6% y 86.2%; respectivamente. Los biomarcadores más específicos fueron los niveles de Ferritina sérica 94.7% y anti ds DNA 89.5%; los niveles de anti ds DNA presentaron el valor predictivo positivo de 95.7%, por otra parte los ANA y B2M en orina presentaron el mayor valor predictivo negativo de 87.5% respectivamente. De este grupo de biomarcadores evaluados los ANA fueron los que presentaron mayor exactitud diagnóstica (90.9%).

Respecto a la asociación con NL (ausencia o presencia) los anti Nu (81.0%) y el anti ds DNA (76.2%) mostraron ser los más sensibles; los niveles de Ferritina sérica (91.1%) y anti C1q (71.4%) fueron los de mayor especificidad diagnóstica. Ninguno de los biomarcadores estudiados demostró tener un valor predictivo positivo superior al 36.0%. Los niveles de B2M en suero (80.0%), anti C1q (76.9%) y anti Nu (75.0%) fueron los que mayor valor predictivo negativo demostraron. Considerando todos los parámetros evaluados, los niveles séricos de Ferritina mostraron ser el biomarcador de mayor exactitud diagnóstica (68.8%; $p < 0.05$).

Conclusiones.- Los niveles de ANA, anti ds DNA y anti Nu se correlacionan con la actividad del LES determinada por el score SLEDAI y no se evidenció correlación significativa ente los biomarcadores evaluados a la actividad de la NL.

II. ABSTRACT

Introduction.- Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic systemic autoimmune disease that is associated with the production of different autoantibodies directed against nuclear and cytoplasmic components present in the cells of organs and systems. It has an acute or insidious onset, is characterized by episodes of remission and reactivation "outbreaks". Before the appearance of each outbreak, one or more organs or systems can be affected, being the chronic inflammatory damage responsible for the terminal organic damage in the medium or long term. Of the affected organs, the kidney is the one that puts the lives of lupus patients at higher risk. Therefore, determining the beginning of an outbreak of the disease and the consequent organic damage is a crucial aspect to efficiently control the disease, thus being able to determine timely treatment according to the patient's degree of affection; this implies among others, having biomarkers that with a high sensitivity and diagnostic specificity establish the beginning of SLE activity or reactivation of Lupus Nephropathy (NL).

Objective.- Correlate the levels of anti ds DNA, anti C1q, anti nucleosome, 25 OH Vitamin D, Beta 2 Microglobulin and Ferritin markers with the clinical reactivation of Systemic Lupus Erythematosus and risk of Lupus Nephritis.

Methodology.- 126 patients were included, of which 77 patients had a clinical and laboratory diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus and who also fulfilled 4 of the 11 criteria of the American College of Rheumatology. 49 patients were also included as a control group. The study participants were included between March 2017 and July 2018; all participants gave their informed consent to participate in the present study.

The following analytical determinations were made from the serum obtained from the participants: anti-nuclear antibodies (ANA), anti-ds DNA, anti-Nucleosome (anti Nu), anti-C1q, Beta 2 Microglobulin (B2M), 25 OH Vitamin D (Vit D), Ferritin. B2M levels were also measured in the first urine of the morning. All the analytical determinations

including calculations and interpretation of the results were carried out according to the instructions of the manufacturers of the commercial kits.

Results.- It was found that there are significant differences ($p = <0.001$) between the levels of the biomarkers studied in lupus patients and the control group. The levels of ANA, anti ds DNA and anti Nu differ significantly between patients with active "out break" and inactive Lupus, with ANA and anti Nu being the most sensitive 96.6% and 86.2%; respectively. The most specific biomarkers were the levels of serum ferritin 94.7% and anti ds DNA 89.5%; the levels of anti ds DNA presented the positive predictive value of 95.7%, on the other hand the ANA and B2M in urine presented the highest negative predictive value of 87.5% respectively. Of this group of biomarkers evaluated ANA were those that presented greater diagnostic accuracy (90.9%)

Regarding the association with NL (absence or presence), the anti Nu (81.0%) and the anti ds DNA (76.2%) were the most sensitive; the levels of serum Ferritin (91.1%) and anti C1q (71.4%) were those of greater diagnostic specificity. None of the biomarkers studied showed a positive predictive value greater than 36.0%. The levels of B2M in serum (80.0%), anti C1q (76.5%) and anti Nu (75.0%) were those that showed the highest negative predictive value. Considering all parameters evaluated, serum Ferritin levels were the biomarker with the highest diagnostic accuracy (68.8%, $p = <0.05$).

Conclusions.- The levels of ANA, anti ds DNA and anti Nu correlate with the activity of the LES determined by the SLEDAI score and no significant correlation was found with the activity of the NL.

III. INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico defiende al organismo de los agentes externos del medio ambiente, y de amenazas internas mediante la eliminación de células mutadas, pero por razones diversas tales como agresiones infecciosas, químicas o físicas, este sistema de defensa produce sustancias proteínicas llamadas anticuerpos que atacan y destruyen los tejidos propios, produciendo lesiones (Danza A, 2016)

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES o Lupus) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta a varios órganos y sistemas. La clave de su patogenia es la pérdida de la tolerancia inmune a antígenos nucleares y la formación de auto-anticuerpos. De esta manera, se alteran los mecanismos que normalmente previenen la exposición del material nuclear al sistema inmune y, por tanto esta respuesta es permanente frente a antígenos propios. (Sisó A. 2008)

Se asume que la etiología del LES es causa de la interrelación de factores genéticos, hormonales y ambientales que interactúan de forma compleja en su génesis, los fármacos también pueden actuar en el desarrollo del LES en pacientes genéticamente susceptibles. No se considera una enfermedad rara, sino común en la actualidad es más frecuente en mujeres una relación de 9 a 1 frente a hombres, siendo más frecuente en mujeres en edad fértil (15-45 años), la frecuencia del LES es de 2 a 8 veces mayor en la población de etnia negra, afroamericana, hispana Sudamérica y asiática. Esta mayor afectación en mujeres es menos evidente en niños y en adultos mayores. (Janeway C, T. P. 2003)

El Lupus puede afectar cualquier parte del organismo, los órganos más afectados por estos depósitos son el sistema nervioso, corazón, articulaciones, la piel, los pulmones, el hígado y los riñones. (Giraldo Patiño, 2013).

Se ha evidenciado que los pacientes con deficiencia de C1q presentan LES severo en la mayoría de los casos (93%). Otras alteraciones en los componentes de la vía clásica del sistema de complemento que predisponen el desarrollo de LES son el C1r y C1s (frecuentemente combinada) en un 75% de los casos. (Sanguesa C, 2014)

La presencia de auto-anticuerpos es un requisito indispensable para el desarrollo de Nefritis Lúpica (NL). Dentro de estos, los anticuerpos dirigidos contra el ácido desoxirribonucleico (ADN) doble cadena (anticuerpo anti ds DNA) y los anti Nucleosoma se han vinculado con el desarrollo de NL. El depósito de anticuerpos contra ds ADN es responsable de la formación de complejos inmunes (CI). (Sanguesa C, 2014)

Otros biomarcadores que también han sido descritos como factores predictores de reactivación de la enfermedad y de la propensión a NL son los marcadores anti C1q, niveles de 25 OH Vitamina D y Beta 2 Microglobulina, de los cuales se ha visto un alto grado de correlación entre los anticuerpos anti C1q y anti Nucleosomas con los anticuerpos anti ds DNA. (Zuñiga J, 2012).

IV. ANTECEDENTES

El LES es una enfermedad, potencialmente fatal y fácilmente confundible con muchas otras condiciones patógenas. Su reconocimiento oportuno, es decir, su diagnóstico y tratamiento precoz puede disminuir significativamente su morbilidad y salvar muchas vidas. (Severiche Maury David Moisés, 2014).

El LES es causado por la interacción entre genes de predisposición y factores ambientales, originando respuestas inmunitarias anormales. El resultado final de estas anomalías es la producción sostenida de auto-anticuerpos patógenos y la formación de CI. (Velásquez R, J.S, 2012)

La supervivencia del paciente Lúpico es de 5 años, supera el 90% en países desarrollados, sin embargo, esto no es así en América Latina donde es menor. En un estudio de cohorte en Latinoamérica, el grupo GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus) reportó que los factores socioeconómicos fueron factores de pronósticos importantes, el LES fue más grave en la raza negra y mestiza, los factores que afectaron la mortalidad fueron el compromiso renal y la presencia de trombocitopenia. (Bigler C, 2008).

En el 2004, en Nueva York durante el VII Congreso Internacional del Lupus Eritematoso Sistémico se instituyó el 10 de Mayo como el día internacional, con el fin de dar a conocer cómo afecta a alrededor de 5 millones de personas en el mundo y de la que se diagnostican cada año más de 100 mil nuevos casos a nivel mundial. (Harrisson H, 2012).

En un estudio realizado en la especialidad de Medicina Interna del Hospital Escuela Universitario en Tegucigalpa en el año 2006, se tomó una muestra de 100 casos con Lupus se demostró una mayor frecuencia en mujeres que en hombres con una relación 8:2 y determinó que el 90% de los casos con LES corresponden a mujeres en edad reproductiva entre 16-55 años, con un porcentaje de 78% al 98% según las series de estudios realizados en comparación con los hombres. (Huerta D, J.N., 2012)

Según estudios prospectivos publicados en La Habana Cuba en el Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, la presencia de los anticuerpos ds DNA, anti Nucleosoma, anti C1q demostraron un poder predictivo de recaída en pacientes con LES. La respuesta rápida y proporcional de los anticuerpos ds DNA, anti Nucleosoma, anti C1q 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 pero ningún factor puede ser determinante por sí solo debe estar acompañado de las diversas variables clínicas y bioquímicas. (Huerta D, J.N., 2012)

Se ha investigado la asociación de diversos marcadores como la Beta 2 Microglobulina, Ferritina y 25 OH Vitamina D con la actividad de la enfermedad renal y su pronóstico pero aún siguen en estudios de cohorte internacional para que a largo plazo estos puedan tener un papel predictivo en la enfermedad. (Kokuina E, 2016)

En el departamento de La Paz no se tiene una cifra exacta pero se estima que 3.000 personas padecen de LES y se confirman cada año 130 nuevos casos de LES, la información fue confirmada por la responsable nacional de Enfermedades No Transmisibles del Ministerio de Salud, Sandra Villalpando, quien señaló que no tienen un registro del número de personas que están afectadas por el trastorno inmunológico. “El lupus no está dentro de las enfermedades del sistema público, por ello no sabemos la incidencia en la población”. (Pérez, W, 2014)

Según datos extraoficiales, se estima que en el país cerca de 20.000 personas lo padecen en algunas de sus formas. La mayoría está concentrada en las ciudades de La Paz y Santa Cruz, aunque esporádicamente llegan casos de otras regiones. Por ejemplo, a un niño de Riberalta (Beni) le detectaron ayer lupus en el Hospital de Clínicas. (Pérez, W, 2014)

Al conocer la población boliviana en los últimos años se ha podido evidenciar que la incidencia ha aumentado; sin embargo, el empleo de nuevas técnicas diagnósticas más eficientes y la obtención de nuevos tratamientos más certeros han permitido aumentar la supervivencia de los pacientes.

V. JUSTIFICACION

El LES es una enfermedad autoinmune de carácter crónico e invalidante que afecta principalmente a mujeres en edad fértil que se caracteriza por periodos de remisión y reactivación de la enfermedad, siendo la NL una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con LES. Aproximadamente 2/3 de los pacientes Lúpicos tienen compromiso renal en algún momento de la enfermedad con diferentes grados de daño renal, misma que se convierte en una causa importante de morbilidad y mortalidad.

La presencia de numerosos auto-anticuerpos son el hallazgo serológico más importante para confirmar el diagnóstico clínico, aunque no existe un examen totalmente específico, alguno de estos auto-anticuerpos como el anti ds DNA y C1q son patogénicos y en función a la población estudiada sus títulos guardan relación con la actividad o remisión de la enfermedad, pero también guardan relación con el riesgo a compromiso renal.

Muchos biomarcadores se han estudiado para tratar de predecir el inicio de las complicaciones orgánicas de la enfermedad, en el caso de la NL se ha propuesto que la evaluación de los niveles de Ferritina, Beta 2 Microglobulina, 25 OH Vitamina D y C1q, biomarcadores que permiten la determinación y seguimiento de los pacientes con LES

Durante el seguimiento clínico del paciente Lúpico, se evalúa los posibles brotes de la enfermedad mediante el monitoreo de los niveles de anticuerpos anti ds DNA y se monitorea la aparición de NL mediante los niveles de creatinina. Si bien estos parámetros de laboratorio son ampliamente utilizados, está demostrado que carecen de la sensibilidad y especificidad necesaria para predecir de manera temprana un brote o el desarrollo de NL. Esta inconformidad, ha obligado a los especialistas a buscar nuevos marcadores de laboratorio que con mayor sensibilidad y especificidad puedan predecir una reactivación del LES o el inicio de la NL. El presente trabajo evaluará si determinadas combinaciones de los marcadores mencionados mejoran la capacidad de predecir la reactivación del lupus o el inicio de una NL. Este significaría un aporte de gran valía en lo que al manejo del LES se refiere.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el LES, la presencia de numerosos auto-anticuerpos son el hallazgo serológico más importante para confirmar el diagnóstico clínico, aunque no existe un examen totalmente específico, alguno de estos auto-anticuerpos son patogénicos y sus títulos guardan relación con la actividad o remisión de la enfermedad, por esta razón es necesario establecer su importancia con el compromiso renal. Su determinación y seguimiento podrían favorecer a la obtención de información para el pronóstico y tratamiento de los pacientes con LES.

¿Serán los niveles de los marcadores anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma, 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina (suero/orina) y Ferritina factores que por sí solos o en conjunto permitan predecir la reactivación de Lupus Eritematoso Sistémico o el inicio de Nefritis Lúpica?

VII. MARCO TEORICO

A. Definición y prevalencia

El LES es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica de causa desconocida, muy heterogénea, que se caracteriza por presentar múltiples anormalidades inmunológicas y compromiso de muchos órganos y sistemas. Su carácter multisistémico provoca que exista una variada expresión clínica y por ello el estudio y diagnóstico debe ser cuidadoso. Su curso clínico y su evolución se caracteriza por: periodos de reactividad o brotes, periodos de inactividad, y periodos de latencia, siendo el periodo de latencia el que tiene una duración indeterminada de días, meses o incluso años. (Amoura Z, k. S. 2000).

Existe bastante evidencia para afirmar que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que, dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y además de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son inmunogénicas. (Amoura Z, V.R, 2000).

Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos; debido a que 9 de cada 10 casos de LES afecta a las mujeres entre 15 a 45 años, tiene una prevalencia estimada de 20 a 150 casos por 1000.000 habitantes, la prevalencia varía según la raza, etnia y estado socioeconómico tiene una incidencia de 1 a 25 casos por 100.000 personas al año. (Amoura Z, V.R. 2000) (Arbuckle, 2003)

Se cree que existe una relación entre la producción de estrógenos y el LES sobre todo tienen brotes de la enfermedad justo antes de sus períodos menstruales, durante el embarazo y cuando la producción de estrógenos es mayor. Pues bien, los estrógenos son conocidos por ser hormonas esteroideas, lo que significa que las mujeres tienen un sistema inmunológico más fuerte que los hombres. (Amoura Z, V.R. 2000) (Arbuckle, 2003)

Algunas personas están genéticamente predisuestas a padecer LES, los genes asociados como pre disponentes son múltiples y cuando el portador se expone a factores ambientales

se desarrollan diversos cuadros clínicos que cumplen los criterios diagnóstico del LES reconocidos para la Sociedad Americana de Reumatología.

Los familiares de primer y segundo grado de una persona con LES tienen un riesgo del 4% al 8% de desarrollar la enfermedad, un estudio de Salvador Giménez el 2012 sugiere que las hermanas de pacientes con LES tienen una probabilidad del 10% de tener la enfermedad. En otro estudio prospectivo de 10 años, se observó una incidencia del 7% de lupus en familiares de primer grado. (Farfan J, 2018)

La NL es una complicación renal del LES, 1 de cada 3 pacientes (3-6%) con LES puede desarrollar NL, es una manifestación seria de la enfermedad que requiere evaluación y tratamiento específico, el LES involucra numerosos órganos, pero quizá ninguno de ellos en forma más frecuente y grave que el riñón. (Galarza P, Strada M, Casellas A 2005).

La NL puede ser la primera manifestación de LES, la mayoría de los casos se manifiesta antes de los cinco años de la enfermedad, con un pico mayor en los primeros de dos años y una minoría ocurre después de los 10 años del inicio de la enfermedad; sin embargo, los estudios de inmunofluorescencia y de microscopia electrónica han mostrado que la gran mayoría de los pacientes con LES tienen alteraciones renales, aún en ausencia de manifestaciones clínicas.(Duzgun N, 2007).

Es claro que un número variable de pacientes puede tener daño renal grave que progresa a la insuficiencia renal crónica. Algunos estudios refieren mortalidad por insuficiencia renal en alrededor del 30% de los pacientes con LES; sin embargo, cuando se analizan pacientes con LES no seleccionados con base en la presencia de nefropatía, el daño renal grave como causante de la muerte disminuye y se presenta en el 15% de todos los pacientes con LES. (Sabio JM,2006)

B. Etiopatogenia

De etiología en gran parte aun desconocida, se han identificado en el LES anomalías genéticas (HLA B8,DR3, DQw2) que condicionan un estado de predisposición sobre el

cual determinados factores ambientales (Luz UV-B, fármacos, hormonas) harían despertar la enfermedad, se han asociado con un elevado riesgo a presentar NL con la presencia de los alelos HLA DR-2, DQw-1 y DQb. (Valls Carlos, G. R. 2014)

Sus posibles causas pueden ser respuestas inespecíficas a estímulos antigénicos como virus, o tras la pérdida de la tolerancia inmunitaria de los linfocitos B a antígenos propios o a la supresión de la función del linfocito T ya que las alteraciones en la señalización por modificación de algunas proteínas citoplasmáticas entre ellas a IL-6, IL-10, IL-2, IFN y CD40 ligando se asocian con el aumento en la producción de auto-anticuerpos desencadenando LES. La falta de regulación de la apoptosis en el LES puede llevar a la persistencia de linfocitos autorreactivos que normalmente sufren una apoptosis. (Michelle P, 2009).

En la patogénesis del LES y la NL se han descrito varios mecanismos, incluyéndose la respuesta inmune celular mediada por Linfocitos T Helper Th1, Th2 y Th 17, y la respuesta humoral mediada por células B. El resultado es la aparición de diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos del organismo. La presencia de los ANA por inmunofluorescencia deja tan sólo un 1-5% de pacientes Lúpicos “negativos”, siendo los anticuerpos anti DNA y anti Nucleosoma los más característicos entre los descritos. (Bouza E, M. G. 2009).

Si se trata de una activación policlonal inespecífica de células B como específica desencadenada por determinados antígenos, la reconocida implicación de células madres linfocitarias anómalas, una función tímica defectuosa y unos mecanismos supresores periféricos insuficientes, señalan como denominador común una pérdida de tolerancia inmunológica del huésped. (Bouza E, M. G. 2009)

Esta intolerancia inmune conlleva a la generación de los auto-anticuerpos e CI que provocan, directa o indirectamente, la autolesión de los diferentes tejidos descritos. Se ha observado también que los pacientes Lúpicos tienen disminuída la capacidad del sistema mononuclear fagocítico para depurar una sobrecarga de CI, no conociéndose si este hecho

se debe a una saturación secundaria a la gran cantidad circulante de estos, o si se trata de un defecto intrínscico. (Zampeli E, K. D, 2017)

El daño renal se produce a través de lesión directa sobre antígenos in situ (ADN, histonas y núcleos), componentes de la membrana basal glomerular o bien a través de la formación previa de complejos inmunes formados por Inmunoglobulinas IgA, IgM y Ig G con Nucleosomas, que se depositan posteriormente sobre la membrana basal glomerular con la que establecen puentes de histona. (Zampeli E, K. D, 2017)

Los parámetros serológicos que más se han descrito anteriormente estan implicados en el daño renal son los anti ds DNA, anti Nucleosoma y los que más se han relacionado con la gravedad de la NL en el momento de su presentación son la fracción del complemento C3 y ligadura del ADN, no así el C4 que puede permanecer bajo independientemente de la gravedad funcional. (Zúñiga J, Y. A. 2012)

C. Signos y síntomas de Lupus Eritematoso Sistémico

Sus manifestaciones son múltiples, muchas de ellas son comunes a las de otras patologías o trastornos, en ocasiones pueden pasar años sin que se diagnostique. Por lo tanto, podemos establecer que no es fácil diagnosticarlo. (Velarde Reyes M Irmas, I. C. 2007).

Los síntomas son muy variados así como variados son los órganos afectados; además, entre persona a persona las manifestaciones que presenta son distintas a lo largo del curso de la enfermedad. Se caracteriza también por ser una enfermedad que presenta episodios de remisión(síntomas y análisis ausentes) y periodos de brote en el cual los síntomas y análisis serológicos estan presentes afectando a un órgano del cuerpo. (Silvariño R,2015).

De hecho el LES se conoce como el “gran imitador” porque los síntomas se parecen a los de enfermedades como artritis reumatoide, trastornos de la sangre, fibromialgia, diabetes, problemas de la tiroides, enfermedad de Lyme, y un número de enfermedades del corazón, los pulmones, los músculos y de los huesos. (Rooney Joan, R. B.-Á. 2006)

Para poder ayudar a los médicos a diagnosticar el Lupus, en 1982 el Colegio de reumatología (ACR) desarrolló una lista de 11 signos y síntomas.(*ver tabla 1*). Para poder diferenciar al LES de otras enfermedades con síntomas comunes, se ha determinado que 4 de los 11 signos se deben encontrar presentes en el paciente para diagnosticar al individuo, entre uno de los criterios la positividad de las pruebas serológicas debe ser un factor para determinar con exactitud la enfermedad. (Velarde Reyes M Irmás, I. C. 2007).

Tabla 1.

Criterios para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico

CRITERIOS	DESCRIPCION
Rash Malar	Eritema fijo, plano o elevado. Sobre eminencia malar con tendencia a respetar pliegues nasolabiales
Rash Discoide	Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares, en ocasiones retracción en lesiones antiguas
Fotosensibilidad	Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico
Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora
Serositis	Pleuritis(historia de dolor pleurítico, roce pleural o derrame pleural) o pericarditis (documentada por electrocardiograma, roce pericárdico o derrame pericárdico)
Artritis	No erosiva en 2 ó 6 más articulaciones periféricas. Caracterizada por dolor a la presión, hinchazón o derrame articular
Trastornos renales	Proteinuria persistente > 500mg/día (o más de 3 días), cilindros celulares(eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos)
Trastornos neurológicos	Convulsiones o psicosis (en ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas)
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia (<4.000) o linfopenia (<5.000) o trombocitopenia (<100.000)
Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos	Titulo anormal de anticuerpos antinucleares por inmuno fluorescencia o prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia o presencia de medicamentos
Trastornos inmunológicos	Anticuerpos anti ds DNA nativo positivos o anti-Sm positivo, anticuerpos antifosfolípidicos positivos, anticuerpos anti cardiolipinas, anticoagulante lúpico o VDRL falsamente positivo

Nota. Recuperado de Mercola D, (2012). Revista Nefrología, Diagnóstico y Tratamiento de Nefritis Lúpica.

Los criterios de actividad de la enfermedad en el LES se basan en marcadores serológicos que se realizan mediciones seriadas cada determinado periodo, y los cambios en los niveles de anticuerpos anti DNA aparecen como el mejor predictor de actividad clínica.

Los anticuerpos C1q son útiles para el seguimiento de compromiso proliferativo renal. (Zampelli E, K.D, 2017).

D. Clasificación y características de Lupus Eritematoso Sistémico

A pesar de que las manifestaciones cutáneas pocas veces ponen en peligro la vida del paciente, sí contribuyen a la morbilidad, conllevando altos costos médicos y sociales, y a ocupar el tercer lugar de las enfermedades dermatológicas con mayor impacto psicosocial, existen cuatro tipos de Lupus. (Auñon P, 2013)

1. Lupus Inducido por Fármacos

El Lupus por fármacos se presenta después de algún tiempo de tomar fármacos recetados para diferentes enfermedades (que no son Lupus). Los síntomas de este tipo de Lupus son similares a aquellos de la forma sistémica. (Auñon P, 2013)

Es más común en los hombres, dado que estos medicamentos fueron prescritos frecuentemente en pacientes del sexo masculino. De acuerdo con la Fundación Americana del Lupus, los síntomas son similares a los de LES, aunque es poco frecuente que afecte los órganos del paciente. (Auñon P, 2013)

Los síntomas desaparecen después de seis meses, estos son los medicamentos conocidos por desencadenar el Lupus Inducido por Medicamentos. (*Ver tabla 2*). El Lupus inducido por Fármacos se divide en las siguientes categorías: (Auñon P, 2013)

- **Primera categoría.-** Son fármacos que se observa que están estrechamente relacionados con el Lupus Inducido por Fármacos. Existen evidencias convincentes como la hidralacina, procainamida, isoniacida, metildopa, quinidina y la clorpromacina
- **Segunda categoría.-** Son fármacos que potencialmente pueden causar Lupus Inducido por Fármacos. Entre ellos están los anti convulsivantes, anti tiroideos, D-penicilamina, sulfasalacina, bloqueadores beta y diuréticos tiazidicos.

Tabla 2.

Medicamentos descritos como inductores del Lupus Eritematoso Sistémico inducido por fármacos

Fármacos	Alto Riesgo	Moderado riesgo	Bajo Riesgo	Muy bajo Riesgo
Antiarrítmicos	Procainamida	Quinidina		Disopiramida Propafenona
Antihipertensivos	Hidralacina		Metildopa Captopril Acebutol	Clonidina, enalapril, labetalol, minoxidil, pindolol, prazosin, atenodol, timolol
Antipsicóticos			Clorpromacina	Clorprotixeno, carbonato de litio, enelcina, perfenacina, nitrofurantoína, etosuximida, primidona, trimetadiona
Antibióticos		Isoniacina	Minociclina	
Anticonvulsivantes			Carbamacepina	
Antitiroideos			Propiltiouracilo	
Antiinflamatorios		Sulfasalacina	D- penicilamina, sulfonamida, 5 aminosalicilato	
Diuréticos				Clortalidona, Hidroclorotiacida
Hipolipemiantes				Atorvastatina, Fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina
Biológicos				Etanercept, Infliximab, IFN-α, Adalimumab, IL-2
Neurolépticos				Levodopa
Antiadrenales				Aminoglutetimida

Nota. Recuperado de Pretel M, Marquez L, (2014) Revista España, Actas Dermo- Sífilo gráficas, Lupus Inducido por Fármacos

- **Tercera categoría.-** Son fármacos descritos en la literatura como causantes de algún tipo de Lupus Inducido por Fármacos. Entre ellos se encuentran la minociclina y algunas tetraciclinas, ácido valproico, IFN- α , interleucina-2, clozabam, lamotrigina, infliximab, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ticlopidina, amiodarona, hipolipidemiantes, fenilbutazona, estrógenos, anticonvulsivos orales, ácido paraaminosalicilico y la reserpina.

En función a la gravedad de la enfermedad el médico es responsable en la elección de los fármacos que se toma este en cuenta para el tratamiento y de observar la posible citotoxicidad que ocasiona este para evitar en lo posterior Lupus inducido por Fármacos. Cabe mencionar que el intervalo de tiempo de inicio de tratamiento y la afección es variable por lo que el tiempo de suspensión del medicamento y la recuperación del paciente es distinto para cada individuo (Niño M, 2008).

2. Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC)

Se han reconocido factores como el uso de fármacos, el tabaquismo, e incluso algunas infecciones virales. Sin embargo, en el desarrollo de estas manifestaciones, la fotosensibilidad tiene un papel central. Se sabe que la radiación ultravioleta puede causar una inducción aberrante de apoptosis en los queratinocitos, con la subsecuente liberación secundaria de componentes pro-inflamatorios y autoantígenos. (Melgarejo Paniagua, P. A. 2015)

Las manifestaciones cutáneas tienen una expresión clínica muy variable, lo cual dificulta su clasificación y en muchas ocasiones se produce un diagnóstico clínico erróneo. La clasificación se basa en los cambios histopatológicos para definir dos principales subgrupos: manifestaciones cutáneas específicas y manifestaciones cutáneas no específicas: (Melgarejo Paniagua, P. A. 2015)

Lupus cutáneo crónico (LCC).- Dentro de este subgrupo, la variedad más frecuente es el Lupus Eritematoso Discoide, a su vez, estos pacientes se dividen en aquellos que presentan lesiones limitadas a la cabeza y el cuello son rojas y escamosas, aunque no dan

comezón. Una vez que disminuyen las erupciones, podría presentarse la cicatrización o la pérdida de cabello. (Melgarejo Paniagua, P. A. 2015)

- a) **Lupus cutáneo crónico Lupus cutáneo sub-agudo (LCSA).**- Lesiones cutáneas específicas de lupus eritematoso caracterizadas por la aparición de placas máculopapulares y eritematosas con escama fina a la periferia que pueden confluir formando placas policíclicas o de aspecto circinado. Afectan habitualmente la parte superior del tórax anterior, espalda, cuello, antebrazos y dorso de las manos respetando los nudillos (es decir en zonas foto expuestas). Esta manifestación se caracteriza por ser recurrente, desencadenada por la exposición al sol y curan sin dejar cicatriz. (Melgarejo Paniagua, P. A. 2015)
- b) **Lupus cutáneo agudo (LCA).**- Corresponde al clásico Rash malar o eritema en alas de mariposa que consiste en máculas y pápulas eritematoso, confluentes, a veces acompañadas de edema, distribuidas de forma bilateral y simétrica, en las mejillas y el dorso de la nariz. En ocasiones, esta erupción puede ser más extensa, afectando otras áreas de la cara como el mentón y la frente, o inclusive el tronco y las extremidades. En cualquier caso, son lesiones de aparición aguda, foto-inducidas y de evolución fugaz ya que suelen resolverse en semanas sin dejar cicatriz. (Méndez Flores Silvia, T. F. 2015).

En general, las manifestaciones cutáneas se presentan hasta en el 85 % de los pacientes con LES y su presencia puede afectar la calidad de vida, por lo que la instauración de un tratamiento adecuado y oportuno debe ser prioridad para el médico tratante. Sin embargo, se debe tener siempre en cuenta que en cualquier momento pueden aparecer síntomas de enfermedad sistémica. (Méndez Flores Silvia, T. F. 2015)

3. Lupus Eritematoso Neonatal

Esta rara enfermedad afecta a los bebés antes de nacer, incluso cuando la madre podría no padecer lupus. Se ha sugerido que los anticuerpos llamados anti-Ro, anti-La y anti-RNP

producidos en 1 de cada 1000 mujeres podrían ser la causa del lupus neonatal. (Casales, J. C. 2004).

Puede ocasionar retardo o interrupción del impulso eléctrico proveniente del nodo sino auricular a nivel del nodo aurícula ventricular y este se presenta de forma aislada o familiar y se denomina bloqueo cardíaco congénito, el LES solo afecta la piel del infante y los síntomas desaparecen varios meses después del nacimiento, incluso sin tratamiento. (Casales, J. C. 2004).

Los glucocorticoides están indicados para tratar el Lupus Eritematoso Sistémico activo en la madre y en el lupus neonatal y para manejar el bloqueo cardíaco incompleto del feto. (Melgarejo Paniagua, P. A. 2015).

4. Otras situaciones especiales de Lupus Eritematoso Sistémico

a. Lupus Eritematoso sistémico y embarazo

El impacto del embarazo en el LES ha sido investigado y resulta controversial, especialmente con relación a la incidencia de las exacerbaciones de la enfermedad durante la gestación. Las investigaciones han reflejado que la actividad del LES bien puede incrementarse, disminuir o permanecer inalterada durante el embarazo. Uno de los mayores riesgos de las madres con LES es la ocurrencia de activación de la enfermedad durante el embarazo; no obstante, no todos los estudios concuerdan en este punto. (Melgarejo A, W. M. 2015)

La Glomérulo Nefritis es riesgo importante de recidivas del LES durante el embarazo; este es mucho mayor si la NL está activa en el momento de la concepción o si el embarazo ocurre muy cerca, en tiempo, del proceso de remisión. Hay que tener presente que la preeclampsia también propicia la aparición de proteinuria y torna más difícil la distinción entre esta y la exacerbación renal. La presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SSB se asocia a daño fetal y es responsable del Lupus neonatal y de un aumento en la ocurrencia de abortos, al igual que la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos que

también se asocian a pérdidas fetales, partos pre términos y retardo del crecimiento intrauterino. (Melgarejo Paniagua, P. A. 2015).

Existen parámetros de laboratorio útiles para evaluar la actividad Lúpica que suelen modificarse durante el embarazo: la eritrosedimentación aumenta, la hemoglobina disminuye y los niveles séricos de C3 y C4 aumentan. En el LES activo estos últimos suelen descender, pero no siempre ocurre así. Los valores séricos del complemento pueden estar normales o aumentados durante el embarazo en dependencia de otros procesos subyacentes. (Melgarejo Paniagua, P. A. 2015).

En el embarazo el tratamiento debe ser monitorizado para minimizar los daños al feto y a la madre; se debe evitar el uso de medicamentos potencialmente teratógenos. Los agentes fluorados (dexametasona y betametasona) alcanzan la circulación fetal y logran concentraciones similares a las de la circulación materna; por esta razón, se utilizan en el tratamiento del feto (bloqueo cardíaco incompleto o miocarditis fetal). Como la placenta tiene la capacidad de convertir la prednisolona en droga inactiva se utiliza en el tratamiento de la madre; se recomienda usar la dosis efectiva más baja para evitar efectos adversos como parto prematuro por ruptura prematura de membranas, retraso en el crecimiento fetal, hipertensión o diabetes de la gestación. (Pretel M., L. M. (2014)

Las madres tratadas con glucocorticoides durante la gestación pueden requerir dosis de estrés, usualmente durante un trabajo de parto prolongado o en caso de una cesárea. El uso de antimaláricos durante el embarazo es controvertido; rara vez se han descrito casos de defectos congénitos como paladar hendido, ceguera, ataxia, parálisis vestibular y sordera asociados al uso de cloroquina y primaquina. (Pretel M., L. M. (2014)

b. Lupus Eritematoso sistémico en edad pediátrica:

De la población de niños con enfermedades reumáticas el 2% padece LES, existen pocos datos epidemiológicos fidedignos. La incidencia oscila entre 0,4 y 9,0 por 100.000 niños. En los menores de cuatro años la relación femenino/masculina es de 2 a 1, aumenta en la pubertad hasta 3 a 1 o 5.5 a 1. La enfermedad puede empezar de manera aguda o insidiosa;

incluso los síntomas anteceden en años al diagnóstico de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes en los niños son fiebre, malestar general, artralgias o artritis y eritema malar; aunque puede estar presente en diferentes manifestaciones clínicas vistas en los adultos. En algunos casos el debut es aparatoso, con compromiso para la vida. (Covarrubias Cobos J.A, A. N. 2004)

El pronóstico final de la enfermedad que comienza en la infancia aún no está definido, el futuro podrá aportar nuevos medicamentos menos agresivos, más eficaces y que permitan una mejor calidad de vida a los pacientes. (Handel, K. 2014)

c. Lupus Eritematoso Sistémico en la Adolescencia

El Lupus Eritematoso Sistémico juvenil (LESJ) es una enfermedad autoinmune, antes de los 18 años, alrededor de 3.000 niños y adolescentes en la Latinoamérica padecen LESJ que se caracteriza por la formación de CI que median respuestas inflamatorias en múltiples órganos. Su evolución es imprevisible, su pronóstico potencialmente fatal. (Coto C, V. G. 2009).

Se presenta con mayor agudeza en la edad de la pre adolescencia y de adolescencia debido a que en esta etapa se produce un desequilibrio hormonal característico del propio período del desarrollo en que se encuentran, siendo los factores psiconeuroinmuno endocrinos los principales responsables. En un paciente con una enfermedad autoinmune el sistema inmune se encuentra en desequilibrio por la activación hormonal y el desarrollo neurofisiológico conlleva a una alteración de la homeostasia interna que afecta todos los órganos y sistemas. (Coto C, V. G. 2009).

Dentro de las características clínicas del LESJ se consideran: incidencia de rash malar, fotosensibilidad y manifestaciones hematológicas, carditis asociada a anti-Ro y anti-La, mayor compromiso renal y severidad en general. (Coto C, V. G. 2009).

La propia enfermedad Lúpica y la medicación para combatirla, que provocan ciertos cambios en la apariencia física de los afectados: aparición de manchas, hinchazón, la

fiebre, los dolores musculares y sudoración, son algunos síntomas en plena etapa de cambio y pueden convertirse en una auténtica preocupación y dificultarle sentirse parte del grupo social que forman sus compañeros de edad, influyendo esta situación en la adherencia terapéutica en algunos casos. (Coto C, V. G. 2009).

La mayor causa de muerte de los adolescentes con LES generalmente son el resultado de infecciones, NL (50 a 90% de los pacientes) y enfermedades del sistema nervioso central. (Casales, J. C. 2004).

E. Manifestaciones de Lupus Eritematoso Sistémico

1. Manifestaciones inmunológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico

Los mecanismos implicados en la patogenia del LES han sido estudiados intensamente, pero a pesar de este esfuerzo, aún no se ha conseguido conocer el mecanismo exacto implicado en el desarrollo de la enfermedad. Estudios previos han determinado una producción excesiva de auto-anticuerpos que provocan daño tisular mediante la liberación de citoquinas pro-inflamatorias que activan a células T y B autorreactivas. La lesión inicial consiste en la aparición de linfocitos B periféricos autorreactivos que escapan a los habituales procesos de regulación. (Bermúdez Marrero, W. M. (2016).

Estos linfocitos B dan lugar a la aparición de una enfermedad autoinmune mediante la producción de auto-anticuerpos y también a través de la activación de linfocitos T igualmente autoreactivos. (Bermúdez Marrero, W. M. (2016).

La producción aumentada de anticuerpos tiene relación con la mayor cantidad de Nucleosomas y se refleja con una apoptosis acelerada, esta característica sumada a la deficiencia en la función fagocítica mononuclear y los CI, hace que el LES sea utilizado como modelo de estudio para la comprensión de la inmuno patogénesis de las enfermedades mediadas por CI. (Bermúdez Marrero, W. M. (2016).

Existen muchos auto-aticuerpos contra proteínas del complemento que interfieren con la regulacion fisiologica de la activacion del complemento y cada uno de estos ha sido

asociado con el desarrollo del LES. Estos auto-anticuerpos son el Factor Nefritico C3, el anticuerpo anti C1q, y el anticuerpo anti inhibidor del C1q, se podría argumentar que el desarrollo de los anticuerpos anti complemento es por sí mismo parte del proceso del LES. (Abbas Abul, L. A. 2008).

Los componentes de la vía clásica del complemento producen el aclaramiento de CI y su proceso para la activación fagocítica de las células apoptóticas y actúan produciendo la lisis de células y microorganismos. En la vía clásica del complemento se inicia mediante la unión de la proteína del complemento C1 al dominio CH2 o CH3 de la molécula IgM que se ha unido a un antígeno. Los anticuerpos en particular las subclases IgG, IgG3 e IgG1 son los activadores más eficientes del complemento. El C1q es un complejo proteico multimérico grande que está compuesto de las subunidades C1q, C1r y C1s; pero el C1q une a los anticuerpos y las otras subunidades son proteasas. (Abbas Abul, L. A. 2008).

La subunidad C1q está constituida por una disposición radial en forma de "ramillete de tulipanes" de seis cadenas, cada una de las cuales consta de una cabeza globular conectada, por un brazo similar al colágeno, a un tallo central. Este heptámero realiza la función de reconocimiento de la molécula y se une específicamente a las regiones Fc de las cadenas pesadas. Cada región Fc de una inmunoglobulina tiene un único sitio de unión a C1q y cada molécula C1q debe unirse a dos cadenas pesadas de Ig para activarse. Dado que cada molécula de IgG tiene una región Fc, deben acercarse al menos dos moléculas de IgG para que se puedan unir a C1q, y múltiples anticuerpos IgG quedan agrupados únicamente cuando se unen a un antígeno multivalente. (Abbas Abul, L. A. 2008).

Aunque la IgM libre (circulante) es pentamérica, no se une a C1q, aparentemente porque las regiones Fc de la IgM libre son inaccesibles para C1q, la unión de la IgM a un antígeno induce un cambio de conformación que expone los sitios de unión a C1q de las regiones Fc y permite a C1q unirse a la IgM, una sola molécula de IgM puede unirse a dos C1q y esa es una de las razones por las que la IgM es un anticuerpo de unión al complemento más eficiente que la IgG. (Abbas Abul, L. A. 2008).

El anti C1q podría también causar patología de otra manera, al disminuir la cantidad de C1q, las células apoptóticas persistentes en el cuerpo, se expresan como autoantígenos en su superficie y podrían inducir autoinmunidad como en el caso del LES; y en condiciones autoinmunes podrían contribuir al proceso inflamatorio de las células apoptóticas agravando la inflamación autoinmune. (Mirayn M, E. K. 2000)

2. Manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso Sistémico

Los síntomas generales como la fatiga, el malestar general, fiebre, anorexia, y la pérdida de peso son hallados con elevada frecuencia; tanto como síntomas iniciales de la enfermedad o como complicaciones de ésta. Por otro lado, cabe mencionar que la valoración del síndrome febril es un verdadero desafío en este grupo de pacientes. (Gil, D. C. 2014).

Se ha descrito que puede presentarse en un 42% de los pacientes como una manifestación de la actividad inflamatoria. Pero ante este síntoma, siempre deben ser descartadas otras causas de la fiebre, como la presencia de cuadros infecciosos intercurrente, tumores malignos y el efecto de determinadas drogas. (Gil, D. C. 2014)

3. Manifestaciones hematológicas del Lupus Eritematoso Sistémico

Las alteraciones hematológicas como la anemia es la más común y es de naturaleza multifactorial, ocurren en el 50 a 80% de los pacientes con enfermedad activa y habitualmente se correlaciona con el grado de actividad de la enfermedad, siendo un signo de valor pronóstico. Aproximadamente el 50% de los pacientes se observan valores de hematocrito inferiores al 30% en los períodos de actividad de la enfermedad. Entre las manifestaciones más recurrentes que se presentan en pacientes con LES son: (Kurien B, N. C. 2000)

- **Anemia de la enfermedad crónica.**-Se presenta en cualquier estadio de la enfermedad. Se caracteriza por ser leve, puede ser asintomática o acompañarse de fatiga leve.

La presencia de hierro en sangre (sideremia) afecciones como la anemia y otras patologías usualmente hematológicas que estén alterando los niveles normales de este mineral y la capacidad de fijación de hierro están disminuidos y la Ferritina elevada. El depósito de hierro en médula ósea se encuentra normal o incrementado, pero los sideroblastos están disminuidos indicando que hay bloqueo en la utilización de hierro. El tratamiento es el de la enfermedad de fondo, la anemia raramente requiere tratamiento por si sola y es de difícil remisión. (Bermúdez Marrero, W. M. 2016)

- **Anemia hemolítica autoinmune.-** Se presenta aproximadamente en el 9-22% de pacientes con LES, siendo el signo que pone de manifiesto la enfermedad en aproximadamente las 2/3 partes de los mismos. Se caracteriza por presentar en sangre periférica anisocitosis, macrocitosis, esferocitos, eritroblastos y cuerpos de Howell Jolly, así como aumento de la bilirrubina, los reticulocitos y disminución de haptoglobina. Se han reportado relación de los anticuerpos anti cardiolipinas (ACA) con la anemia hemolítica autoinmune para poder correlacionar con la clínica y los resultados obtenidos. (Bermúdez Marrero, W. M. 2016).

El tratamiento inicial de la anemia hemolítica depende de la severidad de la hemólisis, algunos pacientes que tienen un estado hemolítico compensado no necesitan terapia alguna; en casos de hemólisis severa está indicada la administración de corticoides a dosis elevadas (prednisona 1-2 mg/kg/día) y en caso de refractariedad, la azatioprina, ciclofosfamida, danazol, plasmaféresis o altas dosis de gamma globulina intravenosa. (Villa Blanco I, W. M. (2014).

- **Anemia Ferropénica.-** Es un trastorno crónico, también conocido como anemia de la inflamación, y la hemocromatosis constituyen ejemplos comunes de trastorno del equilibrio del hierro. Son consecuencia de un déficit y de una disminución de la disponibilidad de hierro. Se debe a pérdidas crónicas ya sea por tubo digestivo (secundaria al tratamiento anti inflamatorio) o pérdidas ginecológicas. La anemia da lugar a una serie de complicaciones que afectan severamente la calidad de vida en pacientes con LES el tiempo de corrección de la anemia ferropénica es de 6 a

10 meses reflejando un cambio de valores de hemoglobina y especialmente de Ferritina (Césara. Restrepo, A. C. (2007)

- **Leucopenia.**- Disminución del número de glóbulos blancos o leucocitos, las células que combaten las enfermedades, que circulan en la sangre. Ocurre entre 20 al 60% de los pacientes con LES. Se puede deber a neutropenia y/o linfopenia. Se presenta con mayor frecuencia en los menores de 50 años, se encuentra relacionada con daño renal y anticuerpos anti Smith. (Voulgarelis M, K. S. 2000).
- **Neutropenia.**- Ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con LES. La granulo citopenia severa es infrecuente y la granulocitosis es muy rara, indicando en estos casos toxicidad por drogas. No se asocian a infección aun cuando la neutropenia sea menor de 1000 mm³. Los mecanismos de neutropenia severa son diversos e incluyen supresión medular y periférica, en contraste a la neutropenia leve que es causada por la unión de los anticuerpos a los neutrófilos con la consecuente fijación del complemento y destrucción periférica de las células. (Kurien B, N. C. 2000).
- **Linfopenia.**- Los problemas autoinmunes como el LES causan descenso en los linfocitos y el valor bajo constante evita que el organismo ataque o se defienda ante cualquier infección. Los linfocitos son esenciales porque constituyen un 20-40% de los glóbulos blancos. Existen 3 tipos de linfopenia, se divide según el tipo de linfocitos disminuidos: (Villa Blanco I, W. M.,2014).

Linfopenia T.- Atacan a las células del cuerpo que están infectadas específicamente, los linfocitos T se ven afectados principalmente por el VIH o el SIDA. Está relacionado con la deficiencia de T. la condición normalmente se desarrolla en caso de ataque de VIH. (Voulgarelis M, K. S. 2000).

Linfopenia B.- Son encargadas de la producción de anticuerpos atacando a cuerpos extraños, es causado básicamente por algún tipo de inmunodeficiencia. Está relacionado con la deficiencia de linfocitos B causando inmunodeficiencia humoral. (Voulgarelis M, K. S. 2000).

Linfopenia NK.- Es una forma rara de linfopenia, se produce cuando el recuento de células NK es bajo, y los niveles de linfocitos son normales. Una forma rara de linfopenia es la linfopenia NK. Se produce cuando el recuento de células NK es bajo, y los demás niveles de linfocitos son normales. Las células asesinas naturales actúan en el sistema inmunológico como primera línea de defensa contra los invasores extranjeros. La ausencia o baja cantidad de estas células permite que el cuerpo para ser invadido por las infecciones, los virus y el cáncer. (Voulgarelis M, K. S. 2000).

4. Manifestaciones neurológicas en Lupus Eritematoso Sistémico

El neurolupus es el conjunto de síndromes neurológicos y psiquiátricos que se presentan en pacientes con LES y que son atribuibles a la enfermedad. Se han establecido 19 síndromes neuropsiquiátricos relacionados con el LES que se estima que tiene una prevalencia de 4.3%, sin embargo, la cifra de complicaciones neurológicas puede ser muy variable y oscila entre el 12%-95%, de los cuales 12 corresponden a la afección del sistema nervioso central (enfermedad cerebro vascular, convulsiones, mielopatía, meningitis aséptica, trastornos del movimiento como la corea, síndrome desmielinizante, disfunción/deterioro cognitivo, psicosis, síndrome confusional agudo, cefalea, trastorno de ansiedad y trastornos afectivos); y otros 7 síndromes que se relacionan con la afección del sistema nervioso periférico (neuropatía craneal, mononeuropatía, miastenia gravis, plexopatía, neuropatía autonómica, polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda y polineuropatía). (Villa Blanco I, W. M.,2014)

Las manifestaciones neuropsiquiátricas condicionan un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes, fundamentalmente por el desarrollo de secuelas (frecuentes en la enfermedad cerebro vascular o en las neuropatías), epilepsia recidivante, deterioro cognitivo, o evolución a un trastorno psicótico crónico leve en un 20% de los episodios de psicosis aguda. (Nellar, J. P. 2015)

De ahí que en el seguimiento de los pacientes con LES, sea fundamental tener un elevado índice de sospecha de estas complicaciones, sobre todo de las mayores o más graves,

puesto que es imprescindible un tratamiento precoz y enérgico para intentar conseguir la remisión sin secuelas o, como mínimo, una recuperación funcional parcial. (Nellar, J. P. 2015)

5. Manifestaciones gastrointestinales de Lupus Eritematoso Sistémico

Cualquier área del aparato gastrointestinal puede estar comprometido en el LES, pudiéndose presentar como una enfermedad esofágica, una vasculitis, una enfermedad inflamatoria intestinal, una pancreatitis, una enfermedad hepática o una peritonitis. Los pacientes con LES pueden tener compromiso de los vasos mesentéricos por vasculitis o trombosis. La pancreatitis aguda se ha descrito en el 5-10% de los pacientes con LES y la mayoría de estos tienen una enfermedad activa en el momento de la presentación de la misma. Se ha descrito que la mortalidad de la pancreatitis Lúpica, es de un 27% mayor a la observada en la pancreatitis no asociada a esta enfermedad. El compromiso hepático puede llevar a una enfermedad grave como por ejemplo cirrosis hepática, hepatitis crónica activa, hepatitis granulomatosa, hepatitis crónica persistente y esteatosis; siendo esta última la lesión más común observada en el LES. (Tse KC, Y. S. 2009)

F. Asociación de la presencia de auto-anticuerpos con la actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI)

Otro parámetro importante para la correlación de los valores de laboratorio es el Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI) (*ver tabla 4*) que fue desarrollado por un grupo de expertos en Toronto e 1986 y descrito con detalle por Bonbardier en 1992 fue modificado por el grupo SELENA para evaluar es uso de estrógenos y testosterona en mujeres con LES. Más adelante fue editado por Gladman en el 2000. En el 2002 aparece una revisión actualizada en el cual se puntúa rash malar, alopecia, proteinuria y úlceras. (Abbas Abul, L. A., 2008)

Este instrumento permite determinar la intensidad de la enfermedad Lúpica en un momento dado y establecer el tratamiento adecuado, según los signos manifestados. Dicho índice es fácil de usar e interpretar, ya que las manifestaciones cutáneas tienen un alto

valor para identificar la actividad de la enfermedad; por lo tanto, pueden utilizarlo los reumatólogos. (Niño, M., 2008).

La determinación del grado o intensidad de la enfermedad, en un momento dado, establece criterios terapéuticos y, a largo plazo, identifica el grado de daño progresivo que ha experimentado el paciente; por ende, es de gran ayuda para el pronóstico a largo plazo y determinante para indicar el tratamiento. El tratamiento es proporcional a la intensidad de la actividad. Es fundamental cuantificar los cambios y las respuestas clínicas de los pacientes (diferentes en cada uno), ya que el tratamiento varía de uno a otro, según la actividad, los órganos afectados y el daño acumulado. (Niño, M., 2008).

La actividad y el daño acumulado son factores importantes para establecer el pronóstico, pues influirán en la supervivencia. La aplicación de este instrumento es relativamente fácil, sólo se requiere reconocer y manejar adecuadamente los acápites contenidos. Implica la valoración y realización de exámenes por más de una especialidad, así como datos de laboratorio. (Niño, M., 2008).

La actividad leve o inactiva muestra una puntuación baja (principalmente en los parámetros 2 al 4), mientras que la actividad moderada fluctuará entre 6 y 8. Finalmente, una actividad severa o grave o un brote siempre mostrarán cualquiera de los parámetros de valor igual a 8. (Niño M. 2008).

Los médicos a cargo pueden utilizar este instrumento para el manejo diario de los pacientes afectados por LES; sin embargo, deben crearse nuevos mecanismos para incluir y definir algunas lesiones cutáneas que especifiquen la actividad Lúpica.

El SLEDAI es un instrumento útil cuando se realiza conjuntamente con el internista reumatólogo o nefrólogo para definir el tratamiento y el pronóstico del paciente con lupus. (Niño M. 2008)

Tabla 3.

Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI)

SCORE	DESCRIPCIÓN	DEFINICIÓN
8	Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos
8	Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico.
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada
8	Alteraciones visuales	Retinopatía Lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en las coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8	Alteraciones Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8	Cefalea Lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8	AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4	Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia
4	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4	Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granuloso
4	Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas
4	Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4	Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2	Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2	Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2	Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2	Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica
2	Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2	Anti ds DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1	Fiebre	> 38°C. Excluir infección
1	Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1	Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL	<i>Nota: se debe puntuar la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes</i>	

Nota. Recuperado de Gunarsoson I, (1997) Revista Lupus Eritematoso Sistémico

G. Lupus Eritematoso Sistémico con riesgo a Nefropatía Lúpica

1. Definición y prevalencia

Un 25% de pacientes presentan anomalías en la analítica urinaria en el momento del diagnóstico, siendo la alteración más frecuente la proteinuria (80%); un 40% de pacientes presentarán hematuria o piuria a lo largo del curso de la enfermedad. Generalmente, estas alteraciones aparecen en los primeros 6-36 meses de la enfermedad. (Harris jr, P. P. 2005)

La afectación renal en el LES es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en esta enfermedad. La supervivencia ha mejorado considerablemente durante los últimos 20 años, gracias al tratamiento con fármacos inmunosupresores. (Harris jr, P. P. 2005)

Cuando se compara Latinoamérica versus países industrializados como Canadá y Estados Unidos se pudo observar que el diagnóstico en mujeres de la tercera década de la vida es la primera causa de enfermedad sistémica con afectación renal secundaria. Aunque en las últimas décadas se han hecho notables avances en el diagnóstico y tratamiento, hay muchos aspectos que necesitan un acuerdo entre diferentes especialistas. (Zampeli E, K. D., 2017)

La calidad de vida en el paciente en un enfoque de vital importancia que involucra aspectos objetivos (parámetros clínicos y laboratoriales) y subjetivos percibido por el paciente. Esta percepción incluye aspectos mentales, físicos, sociales y económicos.

La NL es una enfermedad que debido a su naturaleza multisistémica y crónica, modifica el estilo de vida y genera un impacto negativo en la calidad de vida en los diversos dominios y dimensiones de la persona, como la actividad física y mental, las relaciones interpersonales, el trabajo y la actitud en general hacia la vida del paciente. (Kulczycka Sysa, J. Z.-J. 2008).

Por lo que resulta necesario evaluar la calidad de vida de los pacientes con NL, con el fin de planificar un adecuado manejo psicológico enfocado en la aceptación del paciente de la enfermedad que padece y generar la motivación suficiente para involucrarse en el

tratamiento terapéutico y que facilite un cambio positivo en su percepción de la calidad de vida. (Kulczycka Sysa, J. Z.-J. 2008).

La NL se considera como el prototipo de la nefritis mediada por CI circulantes, que se depositan en la membrana basal glomerular que puede dañar al riñón y puede conducir a trastornos como nefritis intersticial, síndrome nefrótico y Glomérulo Nefritis membranosa. (Zampeli E, K, D, 2017).

Los síntomas de la Nefritis Lúpica incluyen:

- Presión arterial alta
- Orina espumosa o burbujeante (un signo de proteínas en la orina)
- Hinchazón en las piernas, los pies, los tobillos y a veces las manos y la cara

Tener sangre o proteínas en la orina puede ser una señal de que sus riñones no están funcionando tan bien como deberían, tener demasiada creatinina en sangre es también una señal de que hay un problema con los riñones. (Marto N, J, R. 2005)

La NL puede causar daño renal permanente, que se llama enfermedad renal crónica, o ERC, el tipo más grave de NL, la nefritis proliferativa, puede causar cicatrices en los riñones, dichas cicatrices dañan los riñones y evitan que funcionen de la manera que deberían. (Zampeli E, K, D, 2017).

Al ser el riñón el órgano más afectado en esta enfermedad, la insuficiencia renal es la incapacidad de llevar a cabo efectivamente su función de filtración de la sangre, separando las toxinas sacándolas del organismo por medio de la excreción de la orina y mandando al torrente sanguíneo elementos útiles. También los riñones producen hormonas que mantienen los huesos fuertes y la sangre sana. Pero si los riñones están lesionados, no funcionan correctamente. Pueden acumularse desechos peligrosos en el organismo. Puede elevarse la presión arterial. El organismo puede retener el exceso de líquidos y no producir suficientes glóbulos rojos. (Michelle Petri, M. O, 2009).

La afectación renal se manifiesta por hipertensión, edema periférico, cambios vasculares en la retina y otras manifestaciones clínicas asociadas con alteraciones electrolíticas, nefrosis o insuficiencia renal aguda. (Michelle Petri, M. O, 2009).

Las complicaciones que pueden presentarse a causa de la Nefritis Lúpica incluyen:

- **Insuficiencia renal aguda.-** Es la pérdida rápida (en menos de 2 días) de la capacidad de los riñones para eliminar sustancias tóxicas de la orina y ayudar con el equilibrio de líquidos y electrolitos en el cuerpo.

Se caracteriza por la elevación brusca de elementos azoados, desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, oliguria o anuria (aunque en ocasiones se presenta sin anuria y se denomina de gasto alto). Se divide en tres grupos: pre-renal, post-renal y renal. Es la condición que se produce por el daño permanente e irreversible de la función de los riñones. A nivel mundial, las causas más frecuentes son: diabetes, hipertensión, obstrucción de vías urinarias crónicas, cálculos y tumores. (Zampeli E, K, D, 2009).

- **Insuficiencia renal crónica.-**Consiste en el deterioro progresivo e irreversible de la función renal. Cuando el filtrado glomerular-filtrado de la sangre en el riñón desciende por debajo del 25 al 35% empiezan a incrementar la úrea y la creatinina, pudiendo estar los pacientes relativamente asintomáticos o bien presentando anemia, hipertensión arterial, poliuria y nicturia. Cuando el filtrado glomerular cae por debajo del 15% aproximadamente empiezan a aparecer los signos del síndrome urémico. (Zampeli E,K, D, 2017)

2. Patogénesis de Nefritis Lúpica

El término Glomérulo Nefritis hace referencia a un grupo heterogéneo de patologías agudas, sub-agudas o crónicas, que dan un cuadro clínico característico precedido de una serie de cambios a nivel glomerular. Dicho cuadro se manifiesta de distintas maneras y todas ellas indicativas de la misma entidad, siendo necesario en la mayoría de los casos llegar a un patrón histológico característico. (Ruiz Olivares Maria, C. D. 2014)

Sin embargo, se conoce que el mecanismo de producción de las lesiones y la sintomatología es de origen inmune, asociándose al depósito de anticuerpos por parte de las células plasmáticas, entre otros elementos inmunes, en la estructura glomerular. (Zampeli E, K, D, 2017).

También se han descrito otros mecanismos de frecuencia importante, como reactividad cruzada de anticuerpos frente a antígenos propios que son reconocidos como extraños (paradigma de la autoinmunidad), o por la aparición de auto-anticuerpos de forma primaria. (Ruiz Olivares Maria, C. D. 2014)

La presencia de auto-anticuerpos es un requisito indispensable para el desarrollo de NL, los anticuerpos dirigidos contra el ácido desoxirribonucleico (ADN) ds DNA y los anti Nucleosoma son los que más se han vinculado al desarrollo de NL. El depósito de anticuerpos ds DNA esa forma de CI. Cuando existe depósito de anticuerpos anti C1q, junto con los anticuerpos ds DNA, el desarrollo de enfermedad renal es acelerado, postulándose que la presencia de anticuerpos anti C1q es un fuerte predictor de actividad renal, principalmente en aquellos pacientes con formas proliferativas de la enfermedad. El depósito de CI determina una regulación en menos de la DNAasa I renal, lo que genera un cúmulo de material nucleosomal en el glomérulo. (Silvariño R., 2015)

Las células T juegan un papel importante en la progresión de la NL. Uno de los mecanismos por el que contribuyen a la progresión de la enfermedad es mediante la activación de células B con la consiguiente producción de auto-anticuerpos nefritógenos, reclutamiento de macrófagos y células dendríticas, y producción de citoquinas. (Silvariño R., 2015)

Las células B desarrollan una variedad de funciones que contribuyen al desarrollo de la NL. En humanos la depleción de células B determina remisión de la enfermedad renal. La producción glomerular de citoquinas es precoz y precede a la infiltración inflamatoria del parénquima renal y el desarrollo de proteinuria. Son particularmente importantes la IL-12, IL-18 e INFa. La activación de inflamosomas (componentes de la inmunidad innata)

promueve, entre otras, la síntesis de IL18 y otras citoquinas pro inflamatoria vinculada a la progresión de la enfermedad renal. Múltiples estudios sugieren que el incremento de la óxido-nítrico sintetasa inducible juega un rol importante en la lesión renal del LES. (Silvariño R., 2015)

La Nefropatía por los anticuerpos anti C1q es una glomérulo nefritis inmuno mediada, de causa desconocida, comúnmente se manifiesta por proteinuria asintomática. Es un depósito mesangial de inmunoglobulinas y complemento (Martó N, B. M. (2005).

El C1q es el primer componente de la vía clásica del complemento que participa en la patogenia del LES. Este enfoque se basa en la observación que un número sustancial de pacientes con LES presente hipocomplementemia con agotamiento de los componentes de la vía clásica y se ha visto que C1q desempeña un papel importante en la remoción de los inmunocomplejos y los cuerpos apoptóticos. Los anticuerpos anti C1q han sido descritos en el LES y en otras enfermedades del tejido conectivo, estos han sido considerados como marcadores de actividad de la enfermedad y la presencia de nefritis. (Moura SJ, L. I. 2009)

El C1 es un complejo de tres proteínas, una de las cuales C1q, reconoce y se une específicamente a la región Fc del anticuerpo, en tanto que las otras dos proteínas, C1r y C1s, son proteasas inactivas. El C1q es un conjunto de 18 polipéptidos, los dos tercios del extremo amino de los polipéptidos forman el tallo, en tanto que el extremo del tercio carboxilo forma la flor globular que contiene el sitio de unión al anticuerpo. Los tallos son flexibles de modo que los sitios de unión al anticuerpo pueden desplazarse uno con respecto a los otros para permitir la unión por múltiples puntos. (Janeway C, T. P., 2003).

Los anticuerpos, principalmente IgG1 e IgG3, con alta avidéz y gran capacidad de formar complejos estables se unen y fijan a las cargas aniónicas localizadas en el subendotelio, activan con facilidad a las citocinas que aumentan la permeabilidad de los capilares facilitando el depósito de otros complejos inmunes. (Handel, K. (2014).

Los linfocitos T contribuyen al daño renal, los neutrófilos, células plasmáticas, macrófagos y linfocitos B, producen una serie de mediadores que incluyen interleucinas, enzimas proteolíticas y factores pro-coagulantes, así como la activación del complemento que en conjunto contribuyen a la hiper celularidad glomerular, las modificaciones endoteliales, la síntesis de matriz extracelular y, finalmente, la aparición de proteinuria y hematuria la disminución de la filtración glomerular. (Handel, K. (2014).

Los mecanismos en la producción de los anticuerpos todavía no están bien esclarecidos, pero lo que sí está claro es que los Nucleosomas son claves en la patogénesis del LES, podrían ser presentados por las células presentadoras de antígeno, y esta presentación induce una respuesta hacia el antígeno específico, diversos estudios demostraron la presencia de los anticuerpos dirigidos contra los Nucleosomas nativos, la restricción específica de los anticuerpos anti Nucleosomas se correlacionan en la aparición de los anticuerpos anti ds DNA y los anticuerpos anti histonas que persisten durante el curso de la enfermedad. (Amoura Z, V. R., 2000)

3. Manifestaciones de Nefritis Lúpica

El curso clínico se caracteriza por episodios de enfermedad seguidos de episodios de remisión, se correlacionan con la severidad del compromiso glomerular; sin embargo, algunos pacientes pueden presentar enfermedad severa debido a compromiso vascular, sea por vasculitis o síndrome anti fosfolípido. (Pretel M., L. M. 2014).

La clasificación de la NL ha evolucionado mucho en las últimas tres décadas; desde las primeras propuestas en los años setenta hasta hoy se ha actualizado la correlación entre la histología y la evolución clínica y respuesta al tratamiento. (Pretel M., L. M. 2014).

La Nefritis infecciosa es más fácil prevenir si un paciente con un dolor de garganta o infección de la vejiga se diagnóstica a tiempo y se adhiere a tomar los antibióticos apropiados. Se puede reducir el riesgo de infecciones del tracto urinario o de la vejiga con algunos cambios simples en el comportamiento. Estos incluyen el mantenimiento de una

buena higiene cuando se usa el baño, beber mucho líquido y orinar cada dos horas para limpiar la vejiga. (Sabah Alharazy, M. M. s.f)

La Nefritis por Lupus inducido por genética y no se pueden prevenir. Sin embargo, las personas con Lupus son más predispuestas a desarrollar el tipo infeccioso, así, y puede observar las precauciones anteriores para ayudar a reducir el riesgo. (Sabah Alharazy, M. M. s.f. 2003).

4. Clasificación Nefropatía Lúpica

El consenso del grupo de enfermedades autoinmunes sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), indican la biopsia renal en todos los pacientes con LES que presenten deterioro inexplicado de la función renal. (*ver tabla 4*) (Cervera, J. A. 2008).

En una clasificación simple y fácilmente reproducible, proporciona una idea de la severidad y del pronóstico de la afección renal, y ayuda a seleccionar el tratamiento más adecuado. Con el tiempo se comprobó que para un mismo tipo de NL, la evolución puede ser muy diferente porque hay aspectos de la patología renal que no están incluidos y que han demostrado tener importancia pronóstica. (Cervera, 2008)

La transformación de una clase a otra puede ocurrir de manera espontánea o debido al tratamiento; es difícil determinar la incidencia de transformaciones espontáneas, debido a los pocos estudios sobre biopsias seriadas en pacientes no tratados, sin embargo; el diagnóstico de la Glómerulo Nefritis y su etiología comienza por la sospecha clínica que viene establecida por una serie de síndromes de fácil reconocimiento y estudio. (Ruiz Olivares Maria, C. D. (2014)

Tabla 4.

Clasificación Nefropatía Lúpica

<p><u>Clase I. GN mesangial mínima</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Glomérulos normales en la microscopía óptica (MO); depósitos de inmunocomplejos mesangiales en la microscopía por inmuno fluorescencia (MIF)
<p><u>Clase II. GN mesangial proliferativa (10-20%)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Hiper celularidad mesangial o engrosamiento de la matriz mesangial mediante MO con depósitos de inmunocomplejos mesangiales.
<p><u>Clase III. GN proliferativa focal (10-20%)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• GN endo o extracapilar focal, segmentaria o global con afectación de <50% de los glomérulos con depósitos de inmunocomplejos subendoteliales focales, con o sin afectación mesangial.• Las lesiones pueden estar activas (A) o inactivas (fase de esclerosis) (C). Clase III (A); Clase III (C); Clase II (A/C).
<p><u>Clase IV. GN proliferativa difusa (40-60%)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• GN endo o extracapilar difusa, segmentaria o global con afectación de >50% de los glomérulos con depósitos de inmunocomplejos subendoteliales focales, con o sin afectación mesangial.• Las lesiones pueden estar activas (A) o inactivas (fase de esclerosis) (C).• A su vez puede ser segmentaria (S), cuando la lesión afecta a <50% del glomérulo global (G) cuando afecta a todo el glomérulo. Clase IV-S; Clase IV-G.
<p><u>Clase V. GN membranosa (10-20%)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Depósitos de inmunocomplejos subepiteliales segmentarios o globales, mediante MO, MIF o microscopía por barrido de electrones. Con o sin afectación mesangial.• Puede asociarse a la clase III y IV
<p><u>Clase VI. GN esclerótica avanzada (10-20%)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• El >90% de los glomérulos están globalmente esclerosados sin evidencia de actividad residual.

Nota. Recuperado de *Wening JJ, (2004) Instituto Kidney*

5. Factores predictores de remisión de Nefritis Lúpica

Aun reina el concepto de que las pruebas de laboratorio no son más eficaces que el examen clínico para evaluar la actividad o las recaídas del LES. No obstante, numerosos estudios han atestiguado el paralelismo de los anticuerpos anti ds DNA con la actividad global del LES y la NL. (Van den Berg L, N. H., 2006)

El problema radica en que la asociación de los anti ds DNA con la actividad de la enfermedad no se cumple para todos los pacientes con LES, hay algunos con niveles altos de anti ds DNA de forma permanente, pero sin evidencia clínica de actividad; así como pacientes con actividad clínica persistente con niveles normales de anticuerpos anti ds DNA. El consenso actual es que los anticuerpos anti ds DNA confirman la actividad del LES, pero la predicción de las recaídas es un tema controvertido, con resultados a favor y en contra, del papel predictivo de los anti ds DNA. El ascenso de los niveles de los anticuerpos anti ds DNA por sí solo, no siempre justifica la instauración del tratamiento profiláctico, pero amerita el seguimiento clínico por una probable recaída. (Van den Berg L, N. H., 2006)

Un aspecto muy importante en el enfoque inicial de los pacientes con NL es detectar los factores predictores de respuesta al tratamiento, duplicación de la creatinina, los niveles basales de creatinina y proteinuria, anticuerpos anti. (Marto N, J. R.2005)

El daño acumulado, en su mayoría relacionado con el empleo a largo plazo de los glucocorticoides, es un problema clínico mayor en la enfermedad, que aún sigue en estudio para el bien de la sociedad. (Marto N, J. R.2005)

H. Diagnóstico

1. Evolución y recomendaciones de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

El LES tiene hoy en día un pronóstico más favorable: la esperanza de vida de los afectados ha mejorado tanto en las últimas décadas que, más del 90% sobreviven diez años después de efectuarse el diagnóstico de la enfermedad (en la década de 1960 esta cifra era de tan solo el 20-30%). Esto se debe principalmente a la mayor efectividad de los medicamentos y a la asistencia médica más estrecha. (Cervera, J. A. 2008)

Las causas de muerte más frecuentes son las infecciones, los eventos cerebro vasculares, la nefropatía y las lesiones neurológicas; sin embargo, en los últimos años se ha logrado elevar considerablemente la supervivencia de estos pacientes debido, en gran parte, a la

utilización de nuevas técnicas diagnósticas, al uso de nuevas terapias y a la formación de Especialistas en Reumatología con un alto nivel científico. (Zampeli E, K, D, 2017)

2. Evolución y recomendaciones de Nefropatía Lúpica

Es recomendable una dieta saludable para evitar el sobrepeso y la obesidad, dado el aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con NL, el consumo de tabaco está totalmente contraindicado y se debe evitar el sedentarismo y realizar ejercicio físico de forma regular. En ocasiones es necesario cierto apoyo psicológico al paciente, los pacientes con NL deben ser evaluados periódicamente de forma indefinida con el fin de controlar la afectación renal o evitar su recaída. (Weening JJ, D. V. 2004).

Finalmente, hay que destacar que la NL es un campo de la nefrología en continuo desarrollo dado que es un desafío para investigadores básicos y clínicos. A pesar del desconocimiento de su etiología y de muchos de sus mecanismos moleculares, se han planteado nuevas estrategias que pueden mejorar el pronóstico, basada en la combinación de varios fármacos y el desarrollo de herramientas que permitan un tratamiento personalizado. (Weening JJ, D. V. 2004)

Mediante técnicas de inmuno-fluorescencia indirecta y de microscopia electrónica, se ha demostrado que casi todos los pacientes con o sin evidencia clínica o histológica de lesión renal, tienen depósitos de CI en el mesangio. Por lo general, la afección renal ocurre en los primeros cinco años de la enfermedad, aunque se ha observado pacientes que aparentemente presentan compromiso renal a los diez o más años después de iniciada la enfermedad. (Van den Berg L, N. H. 2006).

I. Tratamiento

1. Medidas generales para el tratamiento del Lupus eritematoso sistémico

El tratamiento del LES depende de la parte del organismo que se vea afectado por la enfermedad y de la gravedad del problema. La aspirina fue aprobada por la FDA como el primer medicamento en 1948, y más tarde aprobó los corticoides, como la prednisona, que

suprime el sistema inmunológico y reduce la inflamación. En 1955 se aprobó el fármaco anti palúdico plaquinol (hidrocloroquina), que ayuda a aliviar algunos síntomas del LES tales como la fatiga, el sarpullido, el dolor en las articulaciones o úlceras bucales. (Katsiari Clauss, G. C., 2010)

Parte de lo que hace la investigación del LES tan difícil es que el problema exacto que presenta el sistema inmunológico es muy diferente de un paciente a otro, las investigaciones tratan de concentrarse en cuales podrían ser los mejores blancos para atacar. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el Benlysta la terapia del propósito específico contra el LES, en 2011 la cual consiste en la administración directamente en vena. Está diseñado para actuar sobre la proteína llamada estimulador de linfocitos B, el cual puede reducir el efecto de las células anormales que se cree que constituyen un factor de aparición del lupus. (Katsiari CG, L. S. 2010) (Handel, K. 2014)

Se advierte que el Benlysta no funciona en todas, las personas y no se ha investigado lo suficiente aun como para saber si funcionara en las que padecen formas de LES severo, pero funciona bien en pacientes con lupus en los que se ven afectadas la piel y las articulaciones. (Bigler, C. L. 2008)

Los anti inflamatorios no esteroides (AINES) eliminan la inflamación y son específicamente útiles para el dolor y la rigidez en las articulaciones, sin embargo, los AINE pueden provocar irritación estomacal. Se debe tener cuidado si toma cualquier clase de AINE, ya que cantidades excesivas de ellos pueden reducir el flujo sanguíneo hacia los riñones, lo cual posiblemente interfiera con la capacidad de los mismos de eliminar los residuos del cuerpo. (David Gómez Ulloa, N. P. 2012)

Los corticoides (también llamados glucocorticoides, cortisona o esteroides) disminuyen rápidamente la hinchazón, la temperatura, la molestia y el dolor con frecuencia asociados con la inflamación. La prednisona es el esteroide que más comúnmente se receta para el

LES. Una vez que los síntomas del LES responden al tratamiento, la dosis de esteroides se reduce en forma gradual y siempre por el especialista. (Guerra M.M, 2007)

Los efectos secundarios habituales derivados de los esteroides son algunos cambios en el aspecto físico, como presencia de acné, rostro redondo o en forma de luna llena, aumento de peso debido a un incremento del apetito, crecimiento del vello y aparición de moretones con suma facilidad. Los esteroides también pueden provocar irritabilidad, agitación, nerviosismo o depresión. Estos cambios en el aspecto y en el estado de ánimo son más evidentes cuando se administra dosis altas de esteroides y pueden afectar mucho psicológicamente al paciente. (Guerra M.M, 2007)

Los medicamentos antipalúdicos son inmunosupresores, antiinflamatorios y tendría un efecto foto-protector, puede interactuar con esteroides y otros medicamentos para reducir la dosis necesaria de los otros medicamentos como los corticoides. La absorción de estos fármacos es rápida y no se modifica con la ingestión de los alimentos y su unión a las proteínas plasmáticas es alta y posee una buena biodisponibilidad. (Sabio JM MA Lopez Nevot, M. G. 2006)

Se sabe que en algunos pacientes la exposición a la Luz U.V. puede provocar un brote Lúpico, se ha demostrado que la cloroquina tópica protege contra el eritema provocado por la Luz U.V.; es capaz de inhibir la fotosensibilidad inducida por el láser, incrementando la tolerancia a la Luz U.V. Aunque no existen estudios prospectivos en pacientes con LES, en un estudio controlado en pacientes con erupción lumínica polimorfa, la administración de 400 mg diarios de hidroxicloroquina demostró un significativo efecto foto-protector. (Sabio JM MA Lopez Nevot, M. G. 2006)

Por todo ello, se propone aumentar la dosis de antipalúdicos durante el verano con objeto de mantener las manifestaciones cutáneas asociadas a la fotosensibilidad bajo control. (Sabio JM MA Lopez Nevot, M. G. 2006).

Los medicamentos antimaláricos tienen cierta función como antiinflamatorios, mejoran las lesiones de la piel y también previenen recaídas en el LES, tienen múltiples

mecanismos de acción, algunos no bien entendidos pero tiene efectos anti infecciosos (base del tratamiento del paludismo), antiinflamatorio y sobre la función inmune (base del mecanismo beneficioso en las enfermedades reumáticas) son poco frecuentes y habitualmente leves, e incluyen malestar estomacal y cambios en el color de la piel. A diferencia de la respuesta rápida que se obtiene con los esteroides, con los medicamentos antimaláricos (Hidroxicloroquina, Cloroquina) pueden pasar meses antes de apreciarse su efecto. (Velázquez Cruz R, J. M.-M. 2007)

En casos de administración por tiempo prolongado, los medicamentos antimaláricos pueden dañar la retina del ojo, provocando problemas de visión, de modo que se recomienda que los pacientes que asistan al oculista periódicamente. (Siso A, K. E., 2008)

Las personas con LES a menudo necesitan otros medicamentos para el tratamiento de afecciones que habitualmente se presentan con la enfermedad: por ejemplo, medicamentos anti hipertensivos para la hipertensión, antibióticos para las infecciones y medicamentos para el fortalecimiento óseo. (Méndez Flores Silvia, T. F. 2015)

2. Medidas generales para el tratamiento de Nefritis Lúpica

El tratamiento de la NL ha cambiado de forma considerable desde los esquemas propuestos en los años 70 y 80 que se basaban en la administración de Ciclofosfamida (CF) y esteroides. Aunque estos tratamientos disminuyeron la progresión hacia la insuficiencia renal, se describieron numerosos efectos secundarios (infertilidad, neoplasias e infecciones) que requerían nuevos esquemas terapéuticos. Desde el año 2000 se vienen realizando ensayos clínicos controlados que han cambiado las pautas de tratamiento para disminuir los efectos secundarios. Los objetivos del tratamiento son: preservar la función renal a corto y largo plazo (remisión completa o parcial), prevenir recidivas, disminuir efectos secundarios, mejorar la calidad de vida y alargar la supervivencia de los pacientes y de la función renal. (Gil, D. C. (2014).

Para considerar que los tratamientos empleados no han logrado ningún tipo de respuesta (parcial o completa) se debe esperar al menos 6 meses. En los pacientes con NL resistentes

a Micofenolato y esteroides se recomienda cambiar a CF y esteroides, según los esquemas indicados anteriormente. A la inversa, cuando hay resistencia a CF y esteroides, se recomienda cambiar al esquema basado en Micofenolato y esteroides. (Rivera F, R. A.-L., 2014)

A pesar de los avances realizados en estos últimos años, quedan varios puntos por aclarar, que en resumen son: duración del tratamiento de mantenimiento en las formas proliferativas, pauta de suspensión de tratamientos inmunosupresores tras alcanzar remisión, tratamientos de casos refractarios, conocer el impacto de los nuevos esquemas de tratamiento sobre la preservación de la función renal a largo plazo y desarrollo de nuevas formas de tratamiento dirigidas frente a citocinas pro inflamatorias u otros mecanismos. (Guerra M.M 2007).

J. Marcadores serológicos de la actividad del Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía Lúpica evaluados en el presente estudio

Un biomarcador es la medición de un evento genético, biológico, bioquímico, molecular cuyas alteraciones se correlacionan con la patogénesis de la enfermedad y puede ser evaluable en los laboratorios. Una determinación de laboratorio debe cumplir con varios criterios para que pueda ser considerada como un biomarcador confiable:

- Ser relevante biológica y patológicamente
- Ser simple para permitir su aplicación en la práctica rutinaria
- Reflejar de forma exacta y sensible los cambios de actividad de la enfermedad

Los anticuerpos son la fuente de especificidad de la respuesta inmune, su rasgo distintivo es su capacidad para reconocer virtualmente un número ilimitado de antígenos, para combatir cada uno de ellos. La importancia de conocer cuáles son hoy en día los biomarcadores que puedan coadyuvar al mejor diagnóstico de laboratorio se ha convertido en un estudio detallado. (Guerra M.M 2007).

Los biomarcadores deben identificar pacientes en riesgo de recaídas de tal forma que la terapia pueda ser adaptada a situaciones individuales y la duración del tratamiento pueda

ser determinada con precisión. La promesa de los auto-anticuerpos como biomarcadores de actividad del LES se basa en que la producción de auto-anticuerpos es la característica más sobresaliente de esta enfermedad; en su papel patogénico y algunos de ellos varían sus niveles en el tiempo de evolución de la enfermedad. (Guerra M.M 2007).

a) **Anticuerpos antinucleares (ANA) por Inmunofluorescencia indirecta (ANA-IFI)**

Algunas veces, estos anticuerpos cometen el error de identificar a proteínas normales y de origen natural en nuestro cuerpo como seres “extraños” y peligrosos. Cuando estos anticuerpos se equivocan e identifican como extrañas a proteínas de origen natural o proteínas propias, se los denomina auto-anticuerpos, estos auto-anticuerpos comienzan la cascada de la inflamación y hacen que el cuerpo se ataque a sí mismo denominándolos anticuerpos antinucleares. La mayoría tenemos auto-anticuerpos pero en pequeñas cantidades. La presencia de un gran número de auto-anticuerpos o ANA puede indicar una enfermedad auto inmunitaria. (Moura SJ, L. I. 2009).

Los ANA podrían indicarle al cuerpo que se ataque a sí mismo, lo cual podría producir enfermedades autoinmunitarias como Lupus, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren, polimiositis/dermatomiositis, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Lupus inducido por medicamentos y hepatitis autoinmunitaria. (Moura SJ, L. I. 2009).

Están compuestos principalmente por anticuerpos IgG; sin embargo, también puede detectarse ANA compuestos por IgA e IgM. Ahora se reconoce que pueden emplearse muchas fuentes de material nuclear como sustrato para las pruebas de ANA. Aunque la mayoría de la investigación original sobre ANA se realizó utilizando sustratos de sección de hígado o riñón de rata o ratón, el uso de sustratos de cultivos celulares de tejido embrionario animal o humano ha proporcionado un sustrato alternativo confiable y fácil de interpretar para las pruebas de ANA. (Kokuina E, D. M., 2014)

La sensibilidad y la simplicidad del análisis de ANA lo hacen extremadamente popular para la evaluación inicial de LES en particular. Debido a que la mayoría de las personas

con LES (más del 95%) dan positivo, un resultado negativo en la prueba de ANA ayuda a descartar ese diagnóstico. Dicho esto, solamente entre el 11% y el 13% de las personas que dan positivo en una prueba de ANA tienen Lupus y hasta el 15% de las personas totalmente sanas dan positivo en una prueba de ANA. (Moura SJ, L. I. 2009).

Por lo tanto, un resultado positivo en la prueba de ANA no equivale automáticamente a un diagnóstico de LES o cualquier enfermedad autoinmunitaria o del tejido conectivo pero este biomarcador. (Moura SJ, L. I. 2009).

La relevancia clínica de los ANA en las enfermedades autoinmunes ha sido ampliamente estudiada, este biomarcador tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 97%. Resulta útil en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades autoinmunes. Por tal motivo, su detección debe realizarse de manera ordenada y razonable (Katsiari Clauss, G. C., 2010).

La diversidad inmunológica del LES se expresa en gran manera por la diversidad en anticuerpos antinucleares, son un criterio esencial del diagnóstico del LES, no permiten evaluar la actividad de la enfermedad y, por tanto una vez que el resultado de los ANA sea positivo, no existe necesidad de determinarlos en forma seriada pero sí para seguimiento de la actividad de la enfermedad. (Hernando M., G. C.-B. 2003).

La línea celular Hep-2 es un sustrato recomendado para detectar anticuerpos centrómeros, cuya presencia es altamente indicativa de la presencia de alguna enfermedad autoinmune. Existen numerosos patrones diferentes de inmuno fluorescencia nuclear y citoplasmática para poder diagnosticar con mayor facilidad y eficacia. (Handel, K., 2014)

A continuación se presenta algunas características de los patrones más recurrentes en la enfermedad (Conrad, W. S. 2002)

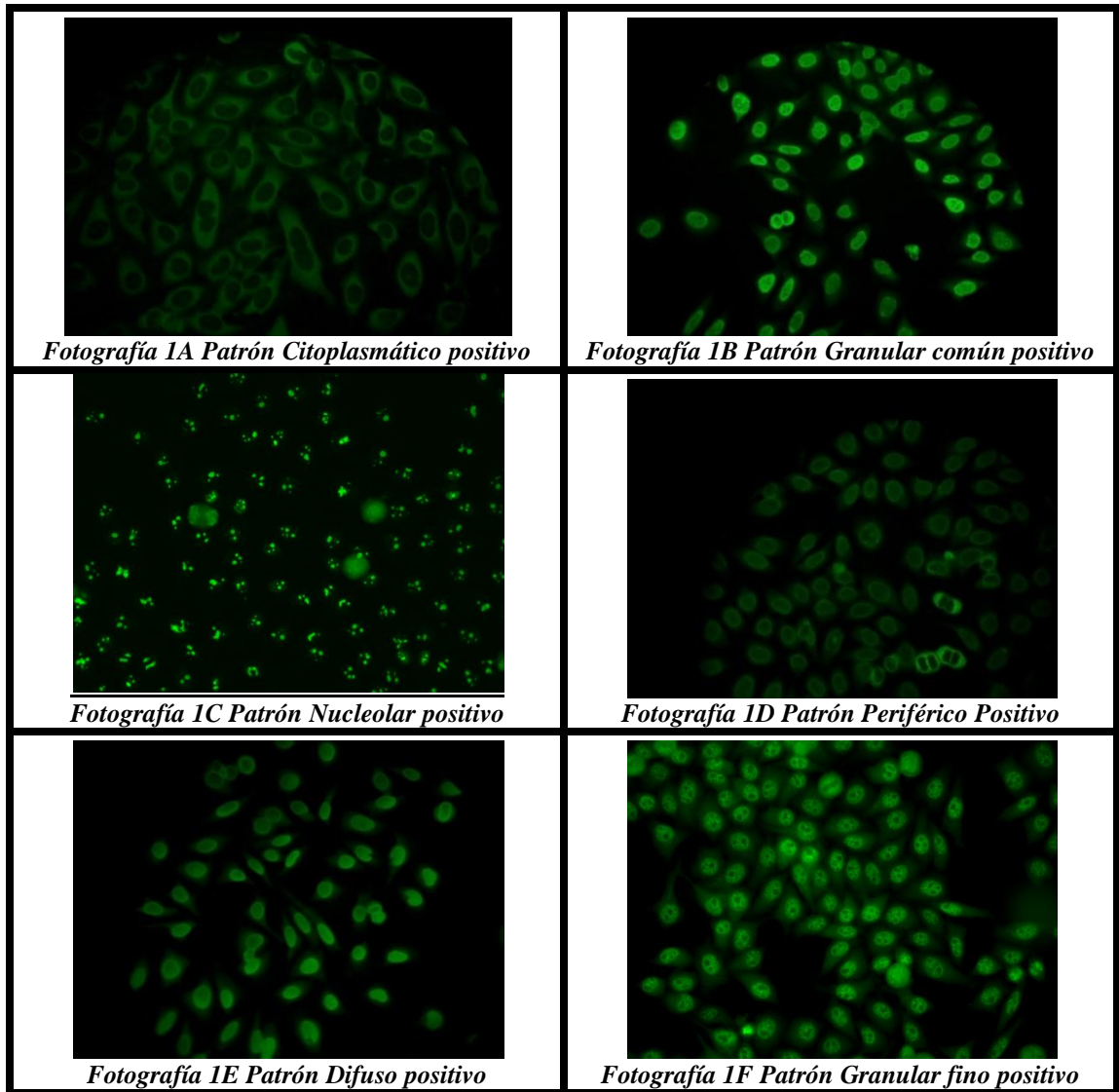


Imagen 1. Patrones de anticuerpos antinucleares (ANA), obtenidos por la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Fuente: Propia

- **Patrón Citoplasmático.-** Este patrón tendrá numerosas motas citoplasmáticas y su mayor concentración será en el área perinuclear. (*fotografía 1*). Este patrón se puede observar en células mitóticas y en interfase.
- **Patrón Granular Fino.-** Numerosos puntos de fluorescencia pequeños y uniformes, esparcidos de manera uniforme por todo el núcleo. Los nucleolos aparecen generalmente sin tinción. (*fotografía 1F*). Las células mitóticas pueden mostrar unas pocas motas en su citoplasma, pero los cromosomas serán negativo.

- **Patrón Granular común.-** Puntos de fluorescencia de tamaño mediano que estarán esparcidos por todo el núcleo con márgenes nucleares manifiestos. (*fotografía 1B*). También se pueden observar puntos de fluorescencia de tamaño grande; sin embargo son demasiado numerosos y variables en tamaño.
- **Patrón Nucleolar.-** Muestra una tinción homogénea o moteada de los nucléolos a menudo se asocia con una fluorescencia difusa, homogénea en el resto del núcleo. Los cromosomas en las células mitóticas serán negativos. (*fotografía 1C*) a fluorescencia nucleolar aparecerá como homogénea, agrupada o moteada, según el antígeno frente al que reaccione el autoanticuerpo.
- **Patrón Periférico.-** Se caracteriza por tinción regular alrededor del núcleo; el centro de este patrón muestra menos tinción (*fotografía 1D*). La placa de la cromatina se tiñe de forma delineada o compacta.
- **Patrón Difuso.-** El patrón homogéneo o difuso nuclear corresponde a autoanticuerpos frente a histonas del ADN nativo (ADNn) y/o desoxirribonucleico o proteínas (DNP) (*fotografía.1E*). Los cromosomas de las células mitóticas son indicadores importantes de un patrón homogéneo porque se teñirán como masas de forma irregular con bordes externos intensamente teñidos.

b) **Anticuerpo Anti ds DNA**

Los anticuerpos anti ADN de una sola cadena pueden unirse a las bases púricas o pirimidínicas del ADN, a los nucleósidos, nucleótidos, oligonucleótidas así como la cadena de ribosa-fosfato que constituye el espinazo de una hebra de ADN. Por el contrario, los anticuerpos anti ADN de doble cadena solo pueden unirse a la poliribosa-fosfato, a los pares de bases desoxiguanosina-desoxicidina y desoxiadenosina-desoxitimidina y a algunas conformaciones muy especiales de la doble hélice. (Gil, D. C. (2014).

Las interacciones entre los genes de susceptibilidad y los factores ambientales generan respuestas inmunitarias alteradas que varían entre los pacientes. Estas respuestas pueden incluir: (*ver imagen 2*)

- Activación de la inmunidad innata (células dendríticas, monocitos/macrófagos) mediante DNA de CpG, el DNA de complejos inmunitarios, RNA viral y RNA de los autoantígenos con RNA/proteína.
- Umbrales más bajos de activación y vías anormales de activación en las células de la inmunidad de adaptación (linfocitos B y T).
- Células CD4+ y CD8+ reguladoras ineficaces.
- Eliminación disminuida de complejos inmunitarios y células apoptóticas. Los autoantígenos (DNA nucleosómico/proteína; RNA/proteína en Sm, Ro y LA; fosfolípidos) están disponibles para su reconocimiento por el sistema inmunitario en las vesículas superficiales de las células apoptóticas; por tanto, los antígenos, los auto-anticuerpos y los complejos inmunitarios persisten por periodos prolongados, lo cual hace posible la inflamación y la aparición de la enfermedad.

La activación de las células inmunitarias se realiza por aumento en la secreción de interferones (IFN) 1 y 2 proinflamatorios, factor de necrosis tumoral α (TNF- α , tumor necrosis factor-alpha), interleucina (IL)-17, factor activador del linfocito B para citocinas de maduración/supervivencia del linfocito B (BLyS/BAFF) e IL-10. (Auñón P., H. E. 2014).

La mayoría de las personas normales tienen en su suero inmunoglobulinas IgM anti ADN de una sola cadena, que pertenecen a los auto-anticuerpos naturales presentes en todas las personas. Estos anticuerpos tienen una baja afinidad hacia el DNA y otros auto-antígenos como la tiroglobulina o la miosina. Por el contrario las IgG anticuerpos anti ADN de doble cadena no suelen estar presentes en los individuos normales y muestran una alta afinidad hacia el ADN y otros antígenos. Además, son capaces de fijar moléculas de complemento y los complejos que forma contienen secuencias de aminoácidos que les confieren su patogenicidad. (Auñón P., H. E. 2014).

Esta prueba determina si el paciente tiene anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico (ADN), el material genético de la célula. Este anticuerpo evalúa la actividad y seguimiento

de la enfermedad, ya que se eleva cuando los pacientes tienen recaídas. (Principalmente en el compromiso es renal). (Carme Valls, G. R. 2014).

Los anticuerpos anti ds DNA de doble cadena se han ganado un "lugar de honor" en las determinaciones de auto-anticuerpos por sus 50 años de "servicio" al diagnóstico y atención clínica del LES. Es la determinación de anticuerpos que más se ha utilizado para el seguimiento clínico por su reconocida asociación con la actividad de la enfermedad, lo que le valió integrar los índices de la actividad de la enfermedad como el SLEDAI. (Arbuckle MR, M. M. 2003).

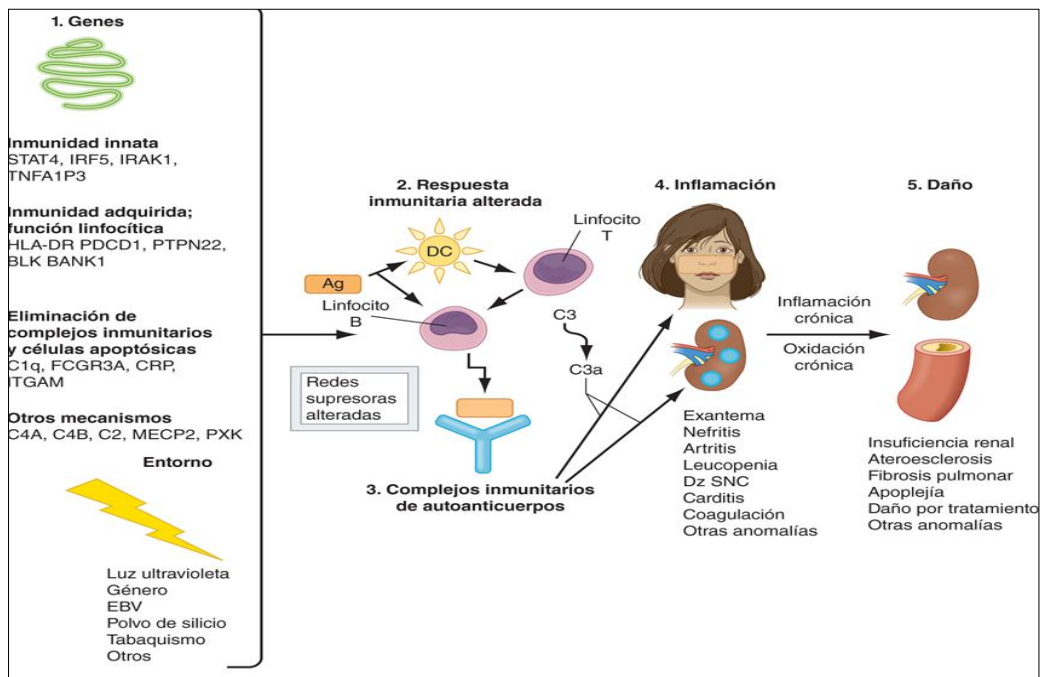


Imagen 2. Mecanismo de acción de ds DNA en pacientes Lúpicos. Dan Logo Anthony. Medicina Interna. www.accessmedicina.com

La regulación en aumento de los genes inducida por interferones es una “firma” genética en las células del SLE en sangre periférica en casi 50% de los pacientes. El descenso en la producción de otras citocinas también contribuye al SLE: los linfocitos T del Lupus y las citolíticas naturales (NK, natural killer) no producen suficiente IL-2 ni factor transformador de crecimiento β (TGF- β , crecimiento transformador de factor-beta) para inducir y sostener a los linfocitos T reguladores CD4+ y CD8+. El resultado de estas

anomalías es la producción sostenida de auto-anticuerpos de complejos inmunitarios; los subtipos patógenos se unen con los tejidos diana, con activación del complemento, lo cual da lugar a la liberación de citocinas, quimiocinas, péptidos vasoactivos, oxidantes y enzimas destructoras. (Bermúdez Marrero, W. M. 2016)

Desde hace décadas se sabe que los anticuerpos anti ADN de doble cadena están muy relacionados con el LES. Este es una enfermedad inflamatoria crónica bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas van desde lesiones dermatológicas localizadas hasta un proceso sistémico destructivo sin alteraciones cutáneas. (Bigler, C. L. 2008).

El LES se caracteriza por remisiones y exacerbaciones que suelen estar asociadas a la presencia de anticuerpos antinucleares, en particular anti ADN de doble cadena. Estos anticuerpos raras veces son encontrados en otras enfermedades autoinmunes, y su presencia casi siempre está relacionada con la actividad de la enfermedad, en particular cuando muestran la capacidad de fijar el complemento. (Bigler, C. L. 2008).

c) **Anticuerpos Anti C1q**

El C1q es la primera proteína en la cascada de activación de la vía clásica del complemento. Los anticuerpos que se unen a la molécula de C1q con alta afinidad y se ha detectado en pacientes con una serie de trastornos reumáticos. En particular, se han encontrado anticuerpos anti C1q en pacientes con LES. (Casales, J. C. 2004)

Los fragmentos Fc de los anticuerpos así unidos a sus antígenos se unen a los brazos de la molécula C1q que reclutará a C1r y C1s. La unión a C1q de más de una porción Fc de la IgG es requerida para estabilizar el conjunto C1qrs. Este complejo poli-Fc: C1qrs a su vez causa proteólisis (por C1s) de C4 en C4a y C4b y C2 en C2a y C2b. (*ver imagen 3*). (Césara. Restrepo, A. C., 2007)

En este punto C4b y C2b formarán un complejo que se situará en la superficie de la célula diana, la C3 convertasa, como se detalla posteriormente. C1 continuaría con su actividad enzimática degradando muchas moléculas de C4 hasta que fuese inactivado por su

inhibidor. Las moléculas C1q no están asociadas al proceso de opsonización, dado que su función es ser la enzima que inicia la cascada clásica del complemento. (Weening JJ, D. V. 2004). El sistema de complemento es muy importante en la respuesta inmune innata al ser el C1q es el primer componente de la activación de la vía clásica del complemento y participa en la solubilización y eliminación de inmunocomplejos, en la remoción de cuerpos apoptóticos, conocida fuente de auto-antígenos, y en el mantenimiento de la integridad del endotelio vascular, que se considera que participa en la patogenia del LES. (Weening JJ, D. V. 2004)

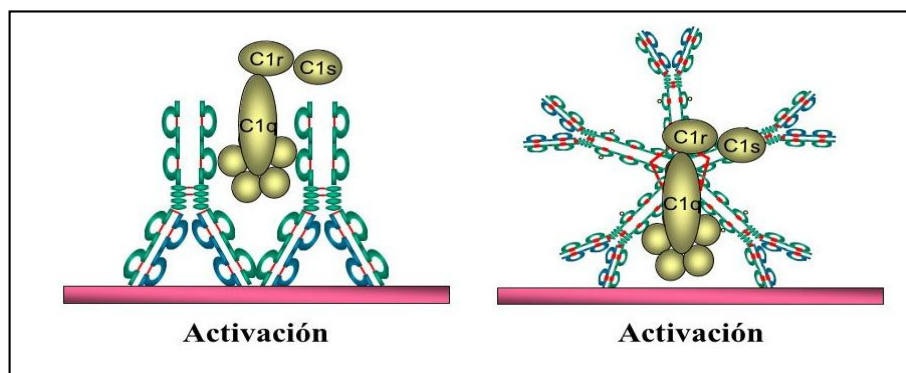


Imagen 3. Mecanismo de acción del anticuerpo anti C1q (2016) Microbiología e Inmunología online. Iván Palomo

El compromiso renal en el LES es uno de los mayores determinantes del curso y pronóstico de estos pacientes. Existe evidencia de la asociación de anticuerpos anti C1q y el desarrollo de NL. Los anticuerpos anti C1q han sido descritos en el LES y en otras enfermedades del tejido conectivo, estos han sido considerados como marcadores de actividad de la enfermedad y la presencia de Nefritis. (Marto N, B. M. 2005). De hecho, los niveles de anticuerpos anti C1q séricos pueden ser usados como un marcador para actividad renal con más alta sensibilidad y especificidad que marcadores tradicionales de actividad renal como es el consumo C3/C4 y anti ds DNA, el anti C1q se asocia con la actividad de la nefropatía por LES, al igual que la disminución de la concentración de C4. (Weening JJ, D. V. (2004).

Durante la última década, numerosas investigaciones estudiaron la utilidad de los anticuerpos anti C1q para la detección de NL; la presencia de anticuerpos anti C1q se correlaciona con la actividad y la severidad de la NL. (Vanss, A. 2007).

d) Anticuerpos Anti Nucleosoma

El Nucleosoma es la unidad o bloque estructural básico de la cromatina están constituidos por un octámero de histonas, cuatro homodímeros, H2A, H2B, H3 y H4 alrededor de la cual están enrollados 146 pares de bases de DNA de doble cadena; la histona H1 se encuentra en el punto en que el DNA entra y sale del Nucleosoma. (*ver imagen 4*). (Vanss, A. 2007)

La conformación de los Nucleosomas es indispensable para la compactación del ADN en el núcleo. Su modificación durante la apoptosis de las células, altera su estructura antigénica permitiéndoles romper la tolerancia inmunológica. (Kokuina E, D. M. (2014).

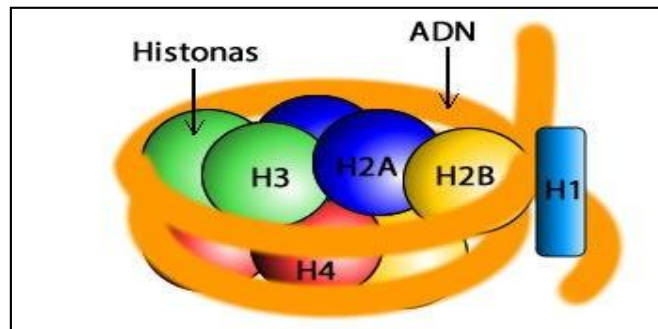


Imagen 4. Estructura de Nucleosoma (2015). www.educa.madrid.org

En condiciones normales, las células apoptóticas se eliminan de la circulación sanguínea principalmente por los macrófagos y se ha señalado que los anticuerpos contra los Nucleosomas son más sensibles para el LES que cualquier otro anticuerpo dirigido contra antígenos nucleares. Los anticuerpos contra los Nucleosomas se encuentran presentes tanto en el LES activo como en el inactivo, aunque se ha señalado que el título de anticuerpo contra los Nucleosomas está correlacionado con el índice SLEDAI. (Kokuina E, D. M. 2014).

Los Nucleosomas están presentes en el núcleo de los eucariotas, juegan un papel importante en el desarrollo de lesiones renales interviniendo en la producción y unión de auto-anticuerpos a membranas basales. Se muestran en pacientes con LES, una sensibilidad de 62-84% y una especificidad de 97.6% del LES, el aumento de los Nucleosomas circulantes en el plasma se correlaciona positivamente con la actividad de la enfermedad; los Nucleosomas se depositan típicamente en el glomérulo y en la membrana basal epidérmica no lesionada de los pacientes con LES activo. (Kokuina, E. D. M. 2014)

Un análisis reveló que anticuerpos anti Nucleosoma son un marcador diagnóstico bastante exacto tanto para LES como para NL. (Marquez Hernandez JD, I. A. 2005).

e) **25(OH) Vitamina D**

La Vitamina D es una hormona esteroidea que desempeña un papel crucial en el metabolismo fosfocálcico y en la homeostasis del hueso a través de la interacción con la glándula paratiroides, el riñón y el intestino. Aunque históricamente ha sido clasificada como una vitamina esencial de la dieta, la Vitamina D puede ser sintetizada en humanos y la mayoría de los mamíferos de forma endógena. (Sangüesa Gómez Clara, B. J., 2014)

A través de la exposición a la luz ultravioleta, la provitamina D3 se transforma en previtamina D3, la cual se isomeriza a vitamina D2 y se transporta al torrente sanguíneo. En el hígado, la 25-hidroxilasa convierte rápidamente la vitamina D2 en 25(OH) D2 o 25(OH) D3 (calcidiol), consideradas como formas de almacenamiento de la vitamina D. Tanto la 25(OH) D2 como la 25(OH) D3 son liberadas a la sangre. (*Ver imagen 5*). En la células tubulares renales, la 1-alfa-hidroxilasa convierte la 25(OH) D3 en 1,25(OH)₂ D3 o calcitriol, que es el producto biológicamente más activo, aumentando la absorción intestinal de calcio y fosfato, incrementando la mineralización ósea y estimulando la diferenciación osteoclástica. (Sangüesa Gómez Clara, B. J., 2014)

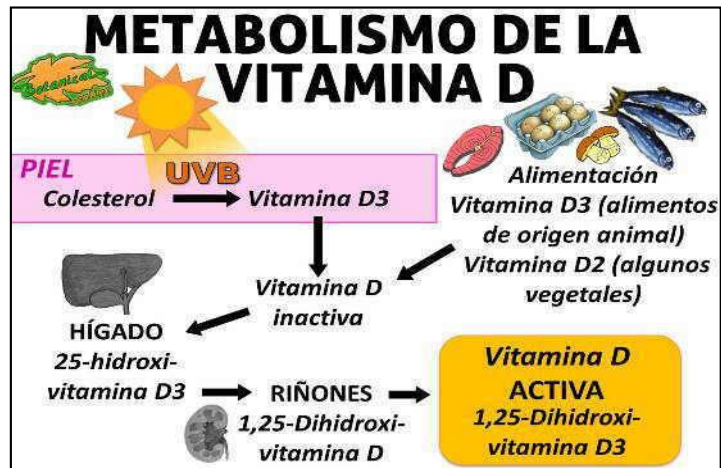


Imagen 5. Metabolismo de la Vitamina D (Marzo,2019). Revista médica Botanical online

Múltiples estudios que investigaban la posible asociación entre la insuficiencia o deficiencia de vitamina D y lupus han puesto de manifiesto que la insuficiencia de vitamina D es un problema muy frecuente en este grupo de pacientes, con un rango de prevalencia amplio, del 16 al 96%. (Sangüesa Gómez Clara, B. J., 2014)

La Vitamina D se le atribuye efectos moduladores a distintos niveles de la respuesta inmunitaria. Sabemos que su déficit se asocia con la auto reactividad y que la corrección de sus niveles favorece a la diferenciación del linfocito T. (Mercola, D. 2012)

El déficit de vitamina D podría también tener efectos no deseados sobre la respuesta inmune de los pacientes, potenciando mecanismos de pérdida de tolerancia y autoinmunidad, se le atribuye efectos moduladores a distintos niveles de la respuesta inmunitaria. Se sabe que su déficit se asocia con la auto reactividad del mismo, favorece a la diferenciación del linfocito T como mecanismo regulador de los fenotipos. (Handel, K. (2014).

Las causas de pérdida de masa ósea en el LES incluyen los factores de riesgo tradicionales de osteoporosis así como los efectos secundarios sobre el hueso del uso a largo plazo de glucocorticoides y fármacos inmunosupresores. Sin embargo, la enfermedad por sí misma podría condicionar una reducción de la masa ósea a través de mecanismos como la

disminución de la movilidad, el deterioro de la función renal, disfunciones endocrinas asociadas o el efecto sistémico de citocinas proinflamatorias estimuladoras de la resorción ósea. (Sangüesa Gómez Clara, B. J. 2014).

Su forma activa aunque se sintetiza principalmente en los riñones, también puede originarse a nivel extra-renal en próstata, senos, células del sistema inmunológico (macrófagos), musculares lisas, B pancreáticas, tracto gastrointestinal (colon) y piel gracias a la enzima 1α -hidroxilasa. La producción extra-renal le podría impartir otras acciones autocrinas y parácrinas, tales como promover la proliferación y diferenciación celular, y regular la actividad inmune. (Sangüesa Gómez Clara, B. J. 2014).

Reconocer los factores contribuyentes principales para la pérdida de masa ósea en estos pacientes podría permitir una detección temprana de la osteoporosis y optimizar así la salud ósea de las pacientes, minimizando el riesgo de fractura. (Sangüesa Gómez Clara, B. J. 2014).

Dado que los suplementos de Vitamina D podrían ofrecer otros beneficios a los pacientes con LES como la reducción de la incidencia en cáncer colorrectal, modulación de la producción de citocinas pro inflamatorias o efectos favorables sobre el metabolismo óseo, algunos expertos aconsejan suplementar a los pacientes con niveles de Vitamina D por debajo de 30-40ng/mL medida adecuada para pacientes con déficit de vitamina. (Sangüesa Gómez Clara, B. J. 2014).

Los suplementos de calcio y Vitamina D están claramente indicados en algunas situaciones como el raquitismo o en el contexto del uso de fármacos para la osteoporosis. Sin embargo, en otras situaciones clínicas pueden existir dudas sobre la conveniencia de la suplementación. (Niño, M. (2008)

La Vitamina D es esencial para muchos tejidos del organismo y está implicada en numerosos procesos biológicos más allá del metabolismo óseo. Existe suficiente evidencia epidemiológica que indica que niveles bajos de Vitamina D están asociados con diversas

condiciones médicas, particularmente con enfermedades autoinmunes. (Sangüesa Gómez Clara, B. J. 2014).

La demostración de una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con LES comparado con controles sanos, unido al descubrimiento reciente de sus propiedades inmuno modificadoras, tanto en la respuesta innata como adaptativa, ha despertado el interés en este campo, con el objetivo de evidenciar un papel clínico de la Vitamina D en el curso del LES. Esta prueba diagnóstico para la determinación cuantitativa de la 25 OH Vitamina D en suero, esta prueba tiene una alta especificidad y una sensibilidad del 95%. (Sangüesa Gómez Clara, B. J. 2014).

f) Beta 2 Microglobulina (B2M)

Es una proteína de bajo peso molecular que se encuentra en el organismo en dos formas: ligada y libre, en forma libre se encuentra en suero y orina de individuos sanos, en la forma ligada está localizada en la membrana celular de todas las células nucleadas y es una pequeña subunidad (cadena liviana) del antígeno clase I del sistema de histocompatibilidad HLA. (Gazapoa, R. G. 2010).

Las concentraciones de B2M pueden variar desde valores bajos hasta cuatro veces el valor inferior de referencia, y se consideran normales. La B2M puede ser indetectable en orina. Niveles elevados de B2M en sangre u orina indican que existe algún problema, pero no son diagnósticos de ninguna enfermedad específica. (Gazapoa, R. G. 2010).

En personas con signos de daño renal, concentraciones de B2M elevadas en sangre y bajas en orina indican que el daño es de tipo glomerular es decir que el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman no está funcionando correctamente. (Gazapoa, R. G. 2010).

Si las concentraciones de B2M son bajas en sangre y elevadas en orina, es probable que el daño sea de tipo tubular, a menudo es causada por una falta de flujo sanguíneo y de oxígeno a los tejidos renales (isquemia de los riñones). También puede ocurrir si las

células renales resultan dañadas por un tóxico o una sustancia dañina. (Gazapoa, R. G. 2010).

Pero cuando existe un daño o una enfermedad en los túbulos renales, dichas concentraciones pueden aumentar debido a una disminución de la capacidad de reabsorción. Cuando existe un daño a nivel de los glomérulos renales, éstos se vuelven incapaces de filtrar la B2M, y como consecuencia, las concentraciones de esta proteína en sangre, aumentan. (Gazapoa, R. G. 2010).

La concentración de B2M en suero y su excreción en orina suministra información de valor sólo en presencia de problemas clínicos específicos y la determinación de las concentraciones de B2M en laboratorio tiene una sensibilidad de 87,5 % y un especificidad de 35,3%, y si han sido descartadas otras enfermedades que puedan tener un impacto sobre la síntesis o excreción B2M. (Gazapoa, R. G. 2010).

La Evaluación de la función excretora renal es de utilidad para diferenciar disfunción glomerular de tubular. En la enfermedad glomerular está elevada la B2M en suero y disminuida en orina; mientras que en los desórdenes tubulares ocurre lo opuesto, también se encuentra aumentada en ciertos procesos con activación de la respuesta inmune celular. (Gazapoa, R. G. 2010).

Es un marcador tumoral no específico, en ausencia de insuficiencia renal o activación linfocítica sistémica. Se encuentra elevado no sólo en tumores sólidos sino también en desórdenes inflamatorios, enfermedades linfoproliferativas. Los niveles de B2M están relacionados con la carga de células tumorales, pronóstico y enfermedad activa. (Gazapoa, R. G. 2010).

Marcador biológico no muy esencial para la detección de la enfermedad ya que es una prueba ideal de disfunciones renales. Por lo tanto, se considera que la disfunción de esta porción tubular se puede demostrar por incremento en la excreción urinaria de la proteína siendo ésta la primera y más conocida aplicación clínica. (Gazapoa, R. G. 2010).

g) Ferritina

Es la principal proteína almacenadora de hierro que se libera de acuerdo a las necesidades metabólicas, se encuentra principalmente en bazo, hígado, mucosa intestinal y médula ósea. No solo está relacionada con el metabolismo de hierro sino que también juega un papel importante como reguladora de la autoinmunidad y como mediadora de la inflamación. (Dalila Crispin JC, H. V. 2012)

Tiene efectos inmunomoduladores importantes además de ser una proteína de fase aguda durante la infección sistémica posterior a su activación por el sistema inmunitario innato; la Ferritina retrasa y modula la producción de anticuerpos por los linfocitos B. El déficit de Ferritina en sangre es común en enfermedades crónicas; los niveles bajos pueden ser provocados por la deficiencia de hierro, causada por una mala absorción del hierro por parte del sistema digestivo, mal transporte de hierro presente en el hígado y en el sistema digestivo hacia los glóbulos rojos y por padecer anemia crónica ya que no puede regenerar la cantidad de glóbulos rojos que mueren a diario. (Dalila Crispin JC, H. V. 2012)

Los niveles altos de Ferritina pueden señalar la presencia de procesos inflamatorios e infecciosos, se considera un reactivo de fase aguda, eso significa que los niveles de Ferritina se elevan cuando el organismo está tratando de eliminar bacterias, o en presencia de condiciones inflamatorias crónicas, como el Lupus Eritematoso Sistémico (Katsiari Clauss, G. C. 2010).

Una de las causas por la cual los riñones se ven afectados en pacientes Lúpicos es porque producen una hormona importante llamada eritropoyetina (EPO) que ayuda a que el cuerpo que produzca glóbulos rojos. En una insuficiencia renal sus riñones no pueden producir suficiente cantidad de EPO, lo cual reduce la cantidad de glóbulos rojos y causa anemia. La mayoría de las personas que tienen insuficiencia renal desarrollarán anemia. La anemia puede ocurrir en las etapas tempranas de la enfermedad renal y empeorar a medida que los riñones pierden su funcionalidad. (Weening JJ, D. V. 2004)

Las hormonas son secreciones que su cuerpo produce para ayudar a que su organismo funcione y mantenerlo sano. La EPO le dice a su cuerpo que produzca glóbulos rojos. Cuando usted tiene insuficiencia renal sus riñones no pueden producir suficiente cantidad de EPO, lo cual reduce la cantidad de glóbulos rojos y causa anemia. La mayoría de las personas que tienen insuficiencia renal desarrollarán anemia. La anemia puede ocurrir en las etapas tempranas de la enfermedad renal y empeorar a medida que los riñones pierden su funcionalidad. Los criterios de este biomarcador tiene una sensibilidad de 96,2 % y una especificidad de 92,1 %, este análisis identificara la presencia de alguna anomalía hematológica de la enfermedad. (Restrepo, C, Chacón, A., & Aospina, C. 2007)

K. Marcadores serológicos en relación con la actividad de Lupus Eritematoso Sistémico y Nefritis Lúpica evaluados en el presente estudio

El seguimiento del LES requiere de pruebas de laboratorio que no solo reflejen fielmente la actividad de la enfermedad, sino que puedan predecir las recaídas clínicas de los pacientes. El control oportuno de la enfermedad renal es esencial para impedir la pérdida de la función renal y asegurar el pronóstico favorable de los pacientes con LES. (Kokuina E, M. E. 2015).

El seguimiento estrecho de la actividad de la NL es de carácter obligatorio y está dirigido a evaluar tanto la función renal, el análisis de orina, la microscopia urinaria y la proteinuria, serología autoinmune. (Kokuina E, M. E. 2015).

La promesa de los auto-anticuerpos como marcadores de la actividad de la enfermedad del LES se basa en que la producción de auto-anticuerpos es la característica inmunológica más sobresaliente de esta enfermedad; en su papel. (Kokuina E, D. M. 2014)

Los auto-anticuerpos desempeñan un papel principal en la inducción de la inflamación glomerular, en especial los anti ds DNA, que han sido incorporados en los sistemas de puntuación internacionales de la actividad renal del LES; sin embargo, la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti ds DNA no son lo suficientemente altas para garantizar el seguimiento de la actividad renal, ni diferenciar entre actividad y daño renal

en la NL, lo que ha conducido a la búsqueda de biomarcadores más específicos y predictivos de la actividad renal. (Masood S, J. D. 2009).

Numerosos estudios de los anticuerpos anti ds DNA con la actividad del LES y la NL radica en que la asociación de los anti ds DNA con la actividad de la enfermedad pero los parámetros no se cumple para todos los pacientes con LES, hay algunos con niveles altos de anti ds DNA de forma permanente, pero sin evidencia clínica de la actividad de la enfermedad y algunos pacientes con actividad clínica persistente pero con niveles normales de anticuerpos anti ds DNA. (Kulczycka Sysa, J. Z.-J. 2008).

Los anticuerpos anti ds DNA confirman la actividad del LES, pero la predicción de las recaídas es un tema controvertido, con resultados a favor y en contra. Aunque a lo largo de los años en diferentes estudios de cohorte, los anticuerpos anti Nucleosoma y anti C1q han sido introducidos en la última década en los laboratorios clínicos que reúnen cualidades para ser candidatos de marcadores de actividad, aún no han mostrado el valor diagnóstico y predictivo óptimos y no han podido reemplazar los tradicionales anticuerpos anti ds DNA. (Huerta D, J. N., & Aguilarte, W. F. 2012)

Similares anticuerpos como B2M, Ferritina y 25 OH Vitamina D también son biomarcadores sensibles para la actividad del LES, pero carecen de especificidad, lo que determina que los anticuerpos anti ds DNA siguen siendo un marcador favorable para la enfermedad pero no obstante acompañado de otros biomarcadores para obtener un resultado eficaz y certero. (Janeway C, T. P. 2003)

Los biomarcadores en un futuro se espera que sea de gran utilidad no solo para los médicos clínicos, sino también para la investigación e industria farmacéutica. Es sin duda un enorme reto identificar los biomarcadores de actividad de una enfermedad tan compleja clínicamente como el LES. (Huerta D, J. N., & Aguilarte, W. F. 2012)

En la práctica clínica de hoy los resultados de las determinaciones de los auto-anticuerpos considerados como biomarcadores de actividad del LES deben ser interpretados de forma

"personalizada" en cada paciente, en el contexto de su evolución y manifestaciones clínicas. Aunque los anticuerpos anti Nucleosoma y anti C1q introducidos en la última década en los laboratorios clínicos reúnen cualidades para candidatos de marcadores de actividad, aún no han mostrado el valor diagnóstico y predictivo óptimos y no han podido desplazar los tradicionales anticuerpos anti ds DNA. (Gazapoa, R. G. 2010).

Se espera que marcadores más sensibles y confiables que puedan beneficiar a las poblaciones de pacientes emerjan de los esfuerzos conjuntos de los inmunólogos y reumatólogos. (Kokuina E, D. M. 2014)

VIII. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Correlacionar los niveles de los marcadores anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma, 25OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina y Ferritina con la reactivación clínica de Lupus Eritematoso Sistémico y riesgo a Nefritis Lúpica.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el valor promedio de los niveles de los marcadores de anticuerpos anti nucleares, anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma 25OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina y Ferritina en pacientes Lúpicos y pacientes sanos.
- Comparar los niveles de anticuerpos anti nucleares, anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma 25OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina y Ferritina con el riesgo de activación y remisión del Lupus Eritematoso Sistémico
- Comparar los niveles de anticuerpos anti nucleares, anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma 25OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina y Ferritina en pacientes con y sin Nefropatía Lúpica.
- Determinar el valor de especificidad y sensibilidad que se asocian con el Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía Lúpica.

IX. DISEÑO METODOLOGICO

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal descriptivo ya que se evaluó el nivel de actividad de la enfermedad, el grado de afectación renal por medio de los resultados de los reportes de en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

B. DESCRIPCION DE LA POBLACION

1. Criterios de Inclusión

a) Grupo caso

Pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico por la clínica y exámenes de laboratorio que asistieron al Instituto SELADIS entre los meses de marzo de 2017 a Julio de 2018, que además cumplían con al menos 4 de los 11 criterios del Colegio Americano de Reumatología.

b) Grupo control

Personas que no presenten antecedentes clínicos de alguna enfermedad autoinmune y sin antecedentes familiares de enfermedad autoinmune, personas que no estén cursando enfermedades infecciosas y que no se estén administrando medicamentos.

2. Criterios de exclusión

Pacientes de quienes no contaban con expediente clínico completo o que pese a dar su consentimiento informado para el estudio no asistieron a la toma de muestras.

3. Tamaño de muestra

El estudio de casos y controles incluyó a 126 pacientes, 77 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico “casos” y 49 pacientes como controles que asistieron al Instituto SELADIS durante el período de tiempo antes mencionado, utilizando pruebas de laboratorio con métodos estandarizados.

4. Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó con ayuda del paquete estadístico SSPS 20.0 (versión de prueba).

Los resultados de los análisis de variables continuas se expresaron como porcentaje, media y rango.

La comparación de los niveles de anticuerpos o de los biomarcadores estudiados en pacientes se realizó mediante el test de Student y se consideró $p < 0.05$ como la menor significancia estadística. Para datos no apareados de acuerdo a las características de cada prueba realizada (Chi Cuadrado, Prueba Wilcoxon, U de Mann Whitney) para analizar las diferencias cualitativas; la significación estadística entre 2 grupos se consideraron valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos de los resultados de la reactivación del Lupus Eritematoso Sistémico y la Nefropatía Lúpica.

Para medir la concordancia de frecuencias cualitativas variables se utilizó datos no apareados (índice de Kappa) que determina según sus características el nivel de concordancia de la prueba (*ver anexo 3*) de los resultados de la reactivación del Lupus Eritematoso Sistémico y la Nefropatía Lúpica.

5. Aspectos bioéticos

A los pacientes que participaron en la investigación se les informó los objetivos y alcances del estudio, avance del estudio y posibles complicaciones en la toma de muestra. Los pacientes que aceptaron formar parte del estudio dieron su consentimiento e información escrita (*ver anexo 2*), a todos los participantes del estudio se les entregó una copia de los resultados de los análisis de laboratorio realizados.

6. Contexto y lugar

La investigación se realizó en el laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética del Instituto SELADIS de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la UMSA.

7. Financiamiento

El trabajo de investigación fue financiado por los recursos de los Impuestos Directos Hidrocarburos (IDH) mediante el proyecto concursable: "Evaluación

del valor diagnóstico de los marcadores serológicos y urinarios destinados a predecir la exacerbación de Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía Lupica”

C. MATERIAL BIOLÓGICO

Naturaleza de la muestra: Muestra de sangre venosa y muestra de la primera orina de la mañana

D. MATERIALES Y METODOS

1. Anamnesis y toma de muestra.

Una vez obtenido el consentimiento informado de los participantes se coordinó la fecha de toma de muestra. Se le realizó la toma de muestra, obteniendo 5ml de sangre venosa, a partir de la cual se obtuvo el suero y se guardó a -20°C hasta el momento de realizar las pruebas serológicas. (*ver anexo 4*). También se solicitó al paciente muestra de la primera orina de la mañana, tomando en cuenta todas las especificaciones. (*ver anexo 5*).

2. Procedimiento para la realización de pruebas serológicas

La determinación de los ANA se realizó por inmuno fluorescencia indirecta, utilizando como sustrato improntas de Hep-2. (ORGENTEC, Alemania), utilizando anticuerpos secundarios dirigidos contra inmunoglobulina humana (anti IgG). Y los resultados se clasificaron en positivo o negativo (*ver anexo 3*) respecto a la reactividad del suero control que determina el valor de corte.

La detección de los biomarcadores anti ds DNA (TRINITY-EEUU), anti C1q (ORGENTEC-Alemania), anti Nucleosoma (ORGENTEC-Alemania), Beta 2 Microglobulina (ORGENTEC-Alemania), 25OH Vitamina (ORGENTEC- Alemania) y Ferritina (ACCUBIND-EEUU) se realizó por un método de ELISA (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas) kit comercial siguiendo las indicaciones y los rangos de los niveles provistas por el fabricante (*ver anexo 3*).

X. RESULTADOS

En la *tabla 5* se muestran las características descriptivas de los pacientes Lúpicos frente a los pacientes control involucrados en el presente estudio. Se observa que el 97% de los casos de LES eran pacientes del género femenino. El promedio de edad de los pacientes fue de 37 años con valores extremos de 18 y 65 años.

Tabla 5.

Características descriptivas de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y pacientes control.

CARACTERISTICAS DESCRIPTIVAS	GRUPO CASO n= 77	GRUPO CONTROL n=49
GENERO FEMENINO	97.4%	81.6%
GENERO MASCULINO	2.6%	18.4%
EDAD PROMEDIO (AÑOS)	37(18-65)	38(21-52)
EDAD PROMEDIO DE INICIO DE SINTOMAS	28(15-56)	
EDAD PROMEDIO DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD	30(17-55)	
<u>SINTOMAS FRECUENTES EN PACIENTES LUPICOS</u>		
Artralgias	32.9%	
Edema	26.6%	
Fiebre	10.1%	
Alopecia	8.9%	
Falta de Apetito	6.0%	
Alteración Visual	5.7%	
Cefalea	3.8%	
Rash Malar	2.6%	
Ulceras orales	2.5%	

La edad promedio a la cual aparecieron los primeros signos y síntomas de la enfermedad es de 28 años y la edad promedio a la cual el especialista médico les diagnóstico la enfermedad es de 30 años.

Por otro lado, se evidenció que entre los síntomas y signos que los pacientes Lúpicos padecieron de manera frecuente en algún momento de la enfermedad son: Artralgias (32.9%), Edema (complicación renal) (26.6%), Fiebre (10.1%) y Alopecia (8.9%).

En la *tabla 6* se muestra el levantamiento de la encuesta clínica realizada a los pacientes, se logró establecer que el 74 % de los pacientes tenían un score SLEDAI considerado como “enfermedad activa” (índice ≥ 6). Destacándose que 27(45.6%) de los 58 pacientes con enfermedad activa tenían un SLEDAI con score 12 (70.7%).

Tabla 6.

Actividad de la enfermedad de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico evaluada en función al Score SLEDAI

INDICE DE ACTIVIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (SLEDAI)													
ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	2	4	6	8	12	14	16	18	20	22	24	TOTAL (n)	PORCENTAJE %
ACTIVA (índice ≥ 6)	0	0	6	7	27	6	2	4	1	2	3	58	74.0%
INACTIVA (índice ≤ 5)	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	26.0%
TOTAL	0	19	6	7	27	6	2	4	1	2	3	77	100%

En el presente estudio también se buscó conocer los valores promedio de los biomarcadores evaluados tanto en pacientes Lúpicos como en personas sana. (*tabla 7*).

Tabla 7.

Comparación de los niveles séricos y urinarios de 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina (suero/orina), Ferritina y Anticuerpos anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y pacientes control.

PARAMETROS DE LABORATORIO	PACIENTES LUPICOS n=77	PACIENTES CONTROL n=49	PRUEBA W WILCONOX	
			W	P
Anti-ds DNA (UI/mL)	383.1(22.0-8844.4)	28.1(21.2-43.4)	9.740	<0.001
Anti C1q (nmol/L)	9.5(1.0-45.6)	6.3(1.7-19.6)	8.979	<0.001
25 OH Vitamina Dng/mL	31.6(2-414.6)	24.3(4.3-171.1)	9.740	<0.001
Beta 2 Microglobulina (suero) ug/mL	3.5(1.0-12.1)	1.8(1.9-3.0)	7.494	<0.001
Beta 2 Microglobulina (orina) ug/mL	2.2 (1-5.2)	1.6(1-2.9)	4.043	<0.001
Anti Nucleosoma U/mL	461.0(7.2-9756.1)	12.3 (1.8-19.6)	9.733	<0.001
Ferritina ng/mL	68.4 (2.9-897.0)	17.3(2.0-164.5)	79.663	<0.001

La comparación estadística de los valores promedio de los niveles de biomarcadores entre pacientes y controles demostró que existe diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. Los pacientes Lúpicos mostraron poseer niveles de valor promedio de anticuerpos anti ds DNA, anti Nucleosomas y Ferritina mostraron respectivamente estar 37, 14 y 4 veces más elevados con relación al grupo control. En el caso de los marcadores anti C1q, Beta 2 Microglobulina (suero), y 25 OH Vitamina D están en promedio de 1.3 a 1.8 veces más elevado con respecto al valor promedio del grupo control.

En el caso del grupo control los valores promedio de todos los biomarcadores evaluados se encontraban dentro de los valores de referencia.

En la *tabla 8* se puede observar de manera detallada los diferentes patrones fluorescentes de la prueba de los ANA que fueron observados al momento de la lectura microscopía de muestras de suero tanto pacientes de Lúpicos como pacientes control. Se observa que entre el grupo caso y grupo control existe diferencia significativa ($p < 0.001$) a nivel de los títulos de anticuerpos y a nivel de los patrones fluorescentes.

Los pacientes Lúpicos en la prueba de ANA mostraban valores promedio de reactividad a título \geq a 1/160, en este grupo de estudio los patrones fluorescentes comúnmente observados fueron: patrón Periférico-Citoplasmático (10.1%), patrón Granular-Citoplasmático (9.1%), patrón Citoplasmático-Reticular (8.9%) y patrón Periférico-Difuso (8.9 %). En cuanto a los pacientes del grupo control, se observó que todos presentan reactividad a títulos \leq 1/80, siendo los patrones fluorescentes comúnmente observados: patrón Citoplasmático-Granular (33.3%), patrón Granular (22.2%), Granular-Difuso (13.3%), Granular-Citoplasmático (6.7%)

Tabla 8.

Comparación de los títulos y patrones fluorescentes de los Anticuerpos anti nucleares (ANA) entre pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y pacientes control.

PARAMETRO DE LABORATORIO	PACIENTES LUPICOS	PORCENTAJE %	PACIENTES CONTROL	PORCENTAJE %	Chi cuadrado (χ^2)	P
	Títulos \geq 1/160		Títulos \leq 1/80			
Anticuerpos anti nucleares (ANA)	Periférico, Citoplasmático	10.1%	Citoplasmático, Granular	33.3 %	43.346	<0.001
	Granular-Citoplasmático	9.1%	Granular	22.2 %		
	Citoplasmático-Reticular	8.9%	Granular, Difuso	13.3 %		
	Periférico-Difuso	8.9 %	Granular, Citoplasmático	6.7 %		
	Difuso	7.5 %	Granular, Periférico	6.7 %		
	Granular, Difuso	6.3%	Periférico, Difuso, Granular	4.4 %		
	Citoplasmático, Difuso	6.3 %	Otros Patrones	12.9 %		
	Otros Patrones	43 %				

Otro interés del presente estudio fue comprobar los niveles de los biomarcadores estudiados en función al estado de actividad de LES (activo e inactivo). En caso de los anticuerpos anti nucleares, se observó que el 96.6% de los pacientes con LES activo presentaron títulos de fluorescencia mayores a 1/160 y que los pacientes sin actividad de LES dieron en el 84,2% de los casos títulos menores o iguales a 1/180. Denotándose una diferencia significativa entre los niveles de anticuerpos en función a la actividad de la enfermedad (<0.001).

También se pudo evidenciar que en el caso de los niveles séricos de anticuerpos IgG/IgM anti ds DNA y anticuerpos IgG anti Nucleosoma, sus niveles permiten diferenciar el estado de actividad e inactividad de la enfermedad. En el caso de los anti ds DNA estaban alrededor de 15 veces más elevados en caso de enfermedad activa y los anti Nucleosomas 4 veces más elevados en enfermedad activa.(Tabla 9).

Tabla 9.

Comparación de los niveles séricos o urinarios de 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina (suero/orina), Ferritina y Anticuerpos anti nucleares (ANA), Anticuerpos anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico según la actividad de la enfermedad.

PARAMETROS DE LABORATORIO	LES INACTIVO (Índice ≤ 5) n= 19	LES ACTIVO (Índice ≥6) n= 58	U de Mann Whitney
Anticuerpos anti nucleares (ANA)	Título ≤1/80 16(84.2%)	Título ≥1/160 56(96.6%)	<0.001 ^(a)
Anti-ds DNA (UI/mL)	32.1(22.0- 44.6)	491.2(51.5.-8844.4)	<0.001
Anti C1q (nmol/L)	6.6(1.4-19.2)	10.2(1.0-45.6)	0.217
25 OH Vitamina D ng/mL	51.4(2.0-414.6)	25.1(3.0-246.3)	0.636
Beta 2 Microglobulina(suero) ug/MI	3.8(1.0-12.1)	3.4(1.0-10.1)	0.836
Beta 2 Microglobulina(orina) ug/mL	3.8(1.8-12.1)	2.0(1.0-3.5)	0.124
Anti Nucleosoma U/mL	104.5(7.2-729.9)	414.4(9.1-9778.0)	0.041
Ferritina ng/mL	43.3(2.9-141.1)	73.7(4.2-897.0)	0.208

Nota. Fuente propia

^a El valor de la que los datos se distribuyen de manera normal y fue medido por la prueba estadística Chi cuadrado(χ^2)

Por otra parte, se pudo comprobar que los biomarcadores que miden niveles de anticuerpos IgG anti C1q, 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina (suero y orina), si bien se presentaron niveles séricos más elevados en pacientes con enfermedad activa, la diferencias de sus niveles no permiten diferenciar de manera estadísticamente significativa si se trata de enfermedad activa o inactiva ($p > 0.05$)

En la *tabla 10* se muestran los resultados obtenidos de la correlación de los diferentes marcadores estudiados frente a los resultados de pacientes clasificados según el estado de actividad de LES mismo que fue definido según criterios de puntuación del score SLEDAI.

También se observa que los anticuerpos anti nucleares tienen mayor sensibilidad (96.6%) a diferencia de los demás biomarcadores para la determinación de la activación del LES.

Tabla 10.

Resultados del índice de Kappa y valor diagnóstico de los anticuerpos anti nucleares, anti ds DNA, anti C1q, 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina, anti Nucleosoma y Ferritina frente al estado de actividad o inactividad del Lupus Eritematoso Sistémico determinado por el score SLEDAI.

Parámetros de Laboratorio	Anticuerpos Anti nucleares	Anti-ds DNA	Anti C1q	25 OH Vitamina D
LES ACTIVO (índice ≥6) n= 58	Título >1/160	>46.1 (UI/mL) Positivo	>10(nmol/L) (Positivo)	10-29 ng/m ^(a) Deficiente
	56	44	21	24
	Título ≤1/80	<46.0 (UI/mL) Negativo	<10 (nmol/L) (Negativo)	>30 ng/mL Suficiente
	2	14	37	34
LES INACTIVO (Índice ≤ 4) n= 19	Título >1/160	>46.1 (UI/mL) Positivo	>10(nmol/L) (Positivo)	10-29 ng/mL ^(a) Deficiente
	5	2	5	8
	Título ≤1/80	<46.0 (UI/mL) Negativo	<10 (nmol/L) (Negativo)	>30 ng/mL Suficiente
	14	17	14	11
Índice Kappa	0.74(0.56 – 0.92)	0.54(0.34-0.74)	0.06(-0.13 -0.25)	-0.00 (-0.21 - 0.20)
Sensibilidad	96.6%	75.9%	36.2%	41.4%
Especificidad	73.7%	89.5%	73.7%	57.9%
Valor predictivo positivo	91.8%	95.7%	80.8%	75.0%
Valor predictivo negativo	87.5%	54.8%	27.5%	24.4%
Exactitud	90.9%	79.2%	45.5%	45.5%
Odds ratio	78.40	26.71	1.59 ^(b)	0.97 ^(b)
Parámetros de laboratorio	Beta 2 Microglobulina (suero)	Beta 2 Microglobulina (orina)	Anti Nucleosoma	Ferritina
LES ACTIVO (índice ≥6) n= 58	>3 ug/mL Positivo	>3 ug/mL Positivo	>20 U/mL Positivo	ng/mL Elevado
	37	4	49	6
	< 3 ug/mL Negativo	< 3 ug/mL Negativo	<20 U/mL Negativo	ng/mL ^(a) Normal
	21	28	9	52
LES INACTIVO (Índice ≤ 4) n= 19	>3 ug/mL Positivo	>3 ug/mL Positivo	>20 U/mL Positivo	ng/mL Elevado
	11	6	11	1
	< 3 ug/mL Negativo	< 3 ug/mL Negativo	<20 U/mL Negativo	ng/mL ^(a) Normal
	8	9	8	18
Índice Kappa	0.05(-0.20 - 0.30)	-0.20(-0.41 - 0.01)	0.30(0.03 -0.57)	0.04(-0.11 - 0.19)
Sensibilidad	63.8%	12.5%	86.2%	12.1%
Especificidad	42.1%	60.0	42.1%	94.7%
Valor predictivo positivo	77.1%	40.0%	82.0%	87.5%
Valor predictivo negativo	27.6%	87.5%	50.0%	26.1%
Exactitud	58.4%	27.7%	75.3%	32.5%
Odds ratio	1.28 ^(b)	0.21 ^(b)	4.55 ^(b)	2.47 ^(b)

Nota. Fuente propia

^a<10 ng/mL se consideran niveles insuficientes para Ferritina y 25 OH Vitamina D

^bNo Significante (NS)

Este análisis de correlación de resultados permitió establecer que los títulos de los ANA se correlacionan con un grado de acuerdo “sustancial” ($k=0.74$; $p 0.05$), los anticuerpos antiNucleosomas mostraron tener una concordancia de resultados considerada como “mediana” ($k=0.30$; $p 0.05$) y anti ds DNA mostró una correlación de ($k=0.54$; $p 0.05$), el resto de los biomarcadores evaluados demostraron una concordancia de resultados “insignificante”.

En la *tabla 11* se compara los valores promedio de los biomarcadores estudiados en pacientes Lúpicos en función a la presencia o ausencia de Nefritis Lúpica, el análisis estadístico mediante el test de U de Mann Whitney permite establecer que no existen diferencias significativas entre las dos condiciones evaluadas. Si bien, no se encontró diferencias significativas entre los biomarcadores se observó que en el caso de los pacientes que padecen Nefritis Lúpica, el 71.4% de los pacientes tienen títulos positivos de los ANA ($\geq 1/160$) y que los pacientes sin antecedentes de Nefritis Lúpica el 17.8% dieron títulos de ANA no reactivos ($\leq 1/80$), siendo el valor de Chi Cuadrado 1.065 $p=0.350$. Cabe resaltar que el anti ds DNA demostró tener una especificidad (89.5%) mayor a la de los demás biomarcadores para la detección de la reactivación del LES.

Se observó también que para la mayoría de los biomarcadores evaluados (ANA, anti ds DNA, anti C1q, 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina en orina y anti Nucleosoma) los niveles promedio de estos biomarcadores eran elevados en comparación a los pacientes sin Nefritis Lúpica. La excepción fueron los niveles de Ferritina que fue mayor en el caso de pacientes sin Nefritis Lúpica.

Tabla 11.

Correlación de los niveles de 25 OH Vitamina D, Beta 2 Microglobulina (suero/orina), Ferritina y Anticuerpos anti nucleares (ANA), Anticuerpos anti ds DNA, anti C1q, anti Nucleosoma en Lupus Eritematoso Sistémico según la actividad de Nefritis Lúpica.

PARAMETROS DE LABORATORIO	PACIENTES SIN NEFRITIS LUPICA n= 56	PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA n=21	U de Mann Whitney P
Anticuerpos anti antinucleares (ANA)	Título $\leq 1/80$ 10(17.8%)	Título $\geq 1/160$ 15(71.4%)	0.350 ^(a)
Anti-ds DNA (UI/mL)	170.6(24.5.-875.0)	930.7(22.0-8844.4)	0.964
Anti C1q (nmol/L)	8.9(1.0-45.6)	10.6(1.1-40.4)	0.797
25 OH Vitamina Dng/mL	27.9(2.0-246.3)	47.6(4.8-414.6)	0.945
Beta 2 Microglobulina (suero) ug/mL	3.5(1.0-12.1)	3.5(1.0-7.8)	0.471
Beta 2 Microglobulina (orina) ug/mL	2.2(1-4.3)	2.6(1.2-5.2)	0.246
Anti Nucleosoma U/mL	101.2(7.2-729.9)	969.4(9.1-9778.0)	0.159
Ferritina ng/mL	68.4(2.9-897.0)	59.4(5.2-416.5)	0.206

Nota. Fuente propia

^a El valor de la que los datos se distribuyen de manera normal fue medido por la prueba estadística Chi cuadrado χ^2

En las *tablas 12 y 13* se muestran los resultados obtenidos de la concordancia y del valor diagnóstico de los diferentes marcadores estudiados frente a la presencia o ausencia de Nefritis Lúpica.

El índice de Kappa muestra que ninguno de los biomarcadores evaluados presenta un buen grado de correlación ($K = < 0.13$), lo cual implica que el nivel de correlación de resultados es “Insignificante” ya que el índice fue menor al valor de 0.2.

Los anticuerpos anti Nucleosomas fueron los que presentaron mayor sensibilidad diagnóstica (81.0%), seguidos por los anticuerpos anti ds DNA (76.2%), también se resalta que los niveles de Beta 2 Microglobulina sérica y anticuerpos antinucleares presentaron una sensibilidad del 71.4%.

Tabla 12.

Resultados del índice de Kappa y valor diagnóstico de los anticuerpos anti nucleares, anti ds DNA, anti C1q y 25 OH Vitamina D en pacientes con Nefritis Lúpica y sin Nefritis Lúpica

Parámetros de Laboratorio	Anticuerpos Anti nucleares	Anti-ds DNA	Anti C1q	25 OH Vitamina D
PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA n= 21 (22.1%)	Título >1/160 15	>46.1 (UI/mL) Positivo 16	>10(nmol/L) (Positivo) 9	10-29 ng/mL^(a) Deficiente 9
	Título ≤1/80 6	<46.0 (UI/mL) Negativo 5	<10 (nmol/L) (Negativo) 12	>30 ng/mL Suficiente 12
PACIENTES SIN NEFRITIS LUPICA n= 56(77.9%)	Título >1/160 46	>46.1 (UI/mL) Positivo 46	>10(nmol/L) (Positivo) 16	10-29 ng/mL^(a) Deficiente 22
	Título ≤1/80 10	<46.0 (UI/mL) Negativo 10	<10 (nmol/L) (Negativo) 40	>30 ng/mL Suficiente 34
Índice Kappa	0.07(0.23 – 0.10)	-0.04(-0.20 - 0.13)	0.13(-0.12 - 0.39)	0.05(0.21-0.27)
Sensibilidad	71.4%	76.2%	42.9%	42.9%
Especificidad	17.9%	17.9%	71.4%	60.7%
Valor predictivo positivo	24.6%	25.8%	36.0%	29.0%
Valor predictivo negativo	62.5%	66.7%	76.9%	73.4%
Exactitud	32.5%	33.8%	63.6%	55.8%
Odds ratio	0.54	0.70	1.88	1.10

Nota. Fuente propia

^a 10 ng/mL se consideran niveles insuficientes para 25 OH Vitamina D

De los biomarcadores estudiados, la Ferritina sérica demostró ser la de mayor especificidad diagnóstica de 91.1%, seguida por los anticuerpos anti C1q con un 71.4%, siendo este último biomarcador el de mayor valor predictivo negativo (76.9%). Ningún biomarcador evaluado en esta parte del estudio demostró tener valor predictivo positivo superior al 36%. De todos los biomarcadores estudiados el que presentó mayor exactitud

(eficiencia) diagnóstica fue la Ferritina con un 68.8%, seguido por los anticuerpos anti C1q (63.6%).

Tabla 13.

Análisis de índice Kappa, valor predictivo positivo (VPP) y valor negativo (VPN) de los puntos de corte de sensibilidad y especificidad de Beta 2 Microglobulina (suero), anti Nucleosoma y Ferritina en pacientes con Nefritis Lúpica y sin Nefritis Lúpica

Parámetros de laboratorio	Beta 2 Microglobulina (suero)	Anti Nucleosoma	Ferritina
PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA n= 21 (22.1%)	>3 ug/mL Positivo	>20 U/mL Positivo	ng/mL Elevado
	15	17	2
	< 3 ug/mL Negativo	<20 U/mL Negativo	ng/mL^(a)Normal
	6	4	19
PACIENTES SIN NEFRITIS LUPICA n= 56(77.9%)	>3 ug/mL Positivo	>20 U/mL Positivo	ng/mL Elevado
	32	44	5
	< 3 ug/mL Negativo	<20 U/mL Negativo	ng/mL^(a)Normal
	24	12	51
Índice Kappa	0.10(-0.10 - 0.31)	0.01(-0.16-0.19)	-0.01(-0.34 - 0.31)
Sensibilidad	71.4%	81.0%	9.5%
Especificidad	42.9%	21.4%	91.1%
Valor predictivo positivo	31.9%	27.9%	28.6%
Valor predictivo negativo	80.0%	75.0%	72.5%
Exactitud	50.6%	37.7%	68.8%
Odds ratio	1.88	1.16	1.07

Nota. Fuente propia

^a Se consideran valores normales de Ferritina de 16-220 ng/ml en varones y 10 a 224 ng/ml en mujeres

XI. DISCUSION

El LES es conocido como el "Gran imitador", esto se debe a la gran variedad de síntomas con los que se presenta, los cuales a menudo puede confundirlo con otros trastornos. (Calvo Alén Jaime, 2013). Al ser una enfermedad sistémica mediada por reacciones de hipersensibilidad tipo III así como por las de tipo II y IV, el Lupus puede presentar diferentes signos y síntomas en cada paciente, este hecho genera que en los servicios de atención primaria sea diagnosticado de manera errónea o tardía. (Melgarejo Paniagua, P. A., 2015)

Afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, con una relación mujer/hombre de 9/1. Es habitual su debut entre la segunda y cuarta décadas de la vida, aunque se puede presentar en cualquier edad. (Pedraz P, Bernabeu P, Vela P, 2011).

El presente estudio muestra que el 97.4% de los pacientes Lúpicos involucrados en el mismo eran del sexo femenino, esta característica de la enfermedad ha permitido a muchos investigadores afirmar que existe una relación estrecha entre el lupus y la producción de estrógenos. Los hombres así como las mujeres producen estrógeno pero siendo los niveles producción mayor en mujeres. Por otro lado, existen reportes, que los hombres Lúpicos suelen tener niveles elevados de estrógenos con respecto al resto de la población de varones Lúpicos. (Auñon P., H. E., 2014).

En un estudio realizado por Bermudez el año 2016, se reportó que la edad promedio del diagnóstico de la enfermedad era de 30 años, similar hallazgo reportó el grupo GLADEL, mediante el estudio de cohorte realizado por Velarde y colaboradores quienes observaron que el Lupus era diagnosticado entre los 21-30 años de edad con predominancia en el sexo femenino. (Papponetti, 2016) (Velarde M, Ochoa J, 2007). A este respecto, en el presente estudio se pudo observar que la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad era de 28 años y el promedio del diagnóstico clínico de la enfermedad era de 30 años. Si bien se observa que en los pacientes estudiados la edad de diagnóstico es de 30 años que está en concordancia con los estudios antes mencionados, también se puede observar que

desde el inicio los síntomas hasta que el especialista diagnosticó la enfermedad transcurrieron en promedio 2 años. Al comparar nuestros hallazgos con otros estudios se observa que existe una similitud entre los datos, las diferencias pueden deberse a diferentes características de las muestras o poblaciones estudiadas como ser: características genéticas, ambientales, género, edad, niveles de hormonas, tabaquismo, infecciones, etc.

Un estudio realizado por Bouza el 2009 reporta que entre los diferentes signos y síntomas que se presentan en los pacientes, el edema (complicación renal) es una causa frecuente de morbimortalidad. Los síntomas generales como la fatiga, el malestar general, la fiebre, la anorexia, y la pérdida de peso son hallados con elevada frecuencia; ya sea como síntomas iniciales de la enfermedad o acompañada de complicaciones orgánicas de ésta. Por otra parte, Silvariño (2015) afirma que en función al tipo de estudio epidemiológico realizado, la prevalencia de la afectación renal puede variar entre el 25 al 75%. En el estudio prospectivo que se realizó en población latinoamericana determinó que del total de los pacientes el 51.7% tenía compromiso renal (Silvariño R, colaboradores, 2015). Al respecto en la muestra de pacientes incorporados en el presente trabajo muestra que los síntomas más frecuentes son las artralgias, complicación renal y fiebre. De ellos reviste mayor importancia la complicación renal, misma que se observó en el 32.9% de los pacientes estudiados, y está es la principal causa y morbimortalidad de los pacientes Lúpicos.

Existen muchos protocolos que ayudan a determinar el estado de actividad de la enfermedad. Para este propósito y gracias al asesoramiento de médicos reumatólogos el presente estudio empleó el índice SLEDAI, el cual hoy en día es un instrumento útil para la evaluación del estado de actividad del LES, el SLEDAI establece diferentes criterios para conocer de manera eficaz la etapa de la enfermedad (Huerta D, J. N., & Aguilarte, W. F. 2012). En este sentido, al aplicarle a los pacientes estudiados, se estableció que de los 58 pacientes incorporados al mismo 74.0% tenían la enfermedad activa (SLEDAI \geq 6). La utilidad del score SLEDAI en el seguimiento de pacientes Lúpicos es el poder determinar la reactivación de la enfermedad, y conocer el órgano o sistema que están

siendo afectados, la reactivación se define como el incremento de 3 puntos en el score con respecto al score que presentaba el paciente en la anterior visita médica trimestral. (Mirzayan M, 2000)

A. Comparación de los valores promedio de los biomarcadores estudiados entre en pacientes Lúpicos y controles

Diversos parámetros de laboratorio han sido estudiados para evaluar su posible utilidad para predecir la reactivación del Lupus. El presente estudio evidenció que los valores séricos y urinarios de biomarcadores en pacientes Lúpicos eran elevados en comparación al grupo control (pacientes sanos). Un estudio realizado por Pablo Galarza en 57 pacientes se investigó el perfil sérico para LES, detectándose que el 38.5% de los pacientes presentaron valores elevados de los anticuerpos ds DNA, anti Nucleosoma en el curso de la enfermedad. Otro estudio realizado el 2016 realizado por Pablo Galarza en 217 pacientes, reportó que el 42.5% de los pacientes Lúpicos presentaron positividad para anticuerpos anti ds DNA, anti Nucleosoma y ANA (Galarza P, Strada M, Casellas A, 2005) (Kokuina E, Estévez M, Gutierrez A, 2016). Otro estudio en Argentina realizado por Córlica el 2005, reportó un hallazgo similar, ya que se observó que de 135 pacientes el 47% presentaron positividad para este anticuerpo. Hemos medido los anticuerpos anti Nucleosoma valorando también la actividad de la enfermedad mediante el score SLEDAI.

Los hallazgos del presente estudio, confirman lo reportado por otros estudios, los niveles de marcadores serológicos de uso común en el seguimiento y diagnóstico de pacientes Lúpicos difieren significativamente entre pacientes sanos y enfermos. La *tabla 7* evidencia que los anticuerpos anti ds DNA, anti Nucleosoma y Ferritina se elevaron entre 4-37 veces más con respecto al valor de referencia, y en el caso de los marcadores anti C1q, Beta 2 Microglobulina y 25 OH Vitamina D los valores en promedio se incrementan 1.3-1.8 veces con respecto al valor de referencia.

Una de las pruebas fundamentales para la detección temprana de LES son los ANA, la positividad y diversidad de los patrones fluorescentes presentes en el individuo enfermo

son muy importantes para la detección de la enfermedad. Por lo tanto, ayudan en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad (Zúñiga J, Y. A. 2012)

A este respecto, el presente estudio permitieron observar que con respecto a los pacientes Lúpicos que la diversidad de los patrones fueron: patrón Periférico-Citoplasmático 10.1%, patrón Granular-Citoplasmático 8.9%, Citoplasmático-Reticular 8.9 %, títulos positivos $\geq 1/160$. Cabe mencionar que en el grupo control presentó de igual manera diversos patrones fluorescentes pero estos fueron títulos positivos $\leq 1/80$, lo cual se asocia a ausencia de Lupus.

Un estudio epidemiológico similar en Paraguay el 2010 determinó que en 150 pacientes con sueros positivos para lupus, presentaron los siguientes patrones fluorescentes: patrón Periférico (29%), patrón Citoplasmático (28%), patrón patrón granular grueso (26%) con títulos $\geq 1/80$. Dichos datos se asociaban positivamente con la enfermedad que cursaban los pacientes. En ese estudio caso/control se observó que los pacientes control presentaron patrones positivos pero en títulos $\leq 1/40$ lo que indicaba que esos pacientes estudiados no padecían de LES u otras enfermedades autoinmunes. (Zúñiga J, Y. A. (2012).

Recientemente Grygiel-Górniak (2018) en una revisión bibliográfica hace conocer que el porcentaje de la población que presenta ANA por inmunofluorescencia indirecta es del 25%. Afirma también que aproximadamente el 40% de la población sana tiene títulos bajos de ANA y un 2.5% de la población sana tiene títulos altos de ANA, por lo tanto la presencia de ANA no determina el diagnóstico de patología autoinmune, para ello los ANAs tienen que estar acompañadas de signos y síntomas clínicos y la positividad de biomarcadores de laboratorio con especificidad demostrada para una patología determinada.

B. Comparación de los niveles promedio de los biomarcadores estudiados en función de la actividad o inactividad de la enfermedad establecida según el índice SLEDAI: determinación del grado de correlación, sensibilidad y especificidad

Cuando se comparó los niveles de biomarcadores estudiados en función al estado de actividad o inactividad de la enfermedad, se observó que únicamente los niveles de serológicos de anticuerpos ANA, anti ds DNA y anti Nucleosomas diferían significativamente entre pacientes con LES inactivo y activo.

El 73.6 % de los pacientes con LES inactivo tenían niveles no reactivos de IgG anti ds DNA y el 96.5% con LES activo tenían niveles de ds DNA reactivo, permitiendo evidenciar que este biomarcador tiene una alta especificidad (89.5%) y una sensibilidad baja (75.9%) en comparación con los anticuerpos anti nucleares y anti Nucleosoma. Estos hallazgos contrastan con lo reportado por Cassano y colaboradores (2008), quienes no encontraron diferencia significativa entre los niveles de ds DNA de tipo IgG y el SLEDAI, al mismo tiempo, en ese estudio afirmaron que la elevación de los anticuerpos anti ds DNA precedió la reactivación del Lupus. Por otra parte, múltiples estudios entre ellos el de Gheita (2018) encontró una positividad de anticuerpos anti ds DNA en el 61.4% de pacientes Lúpicos, en su estudio tampoco encontró asociación con el SLEDAI.

Un estudio similar de Kokuina y colaboradores en el año 2014 muestra que los niveles séricos de ds DNA eran superiores en pacientes en fase activa 115/213 (54%) de la enfermedad respecto a pacientes con enfermedad inactiva. Kokuina estableció que la sensibilidad y especificidad de este biomarcador era del 63% y 84% respectivamente. El presente trabajo reporta resultados similares a los de Kokuina ya que la sensibilidad y especificidad encontrada de este biomarcador fue de 75.9% y 89.5% respectivamente. Lo cual confirma en nuestra población que los niveles de anti ds DNA son un biomarcador esencial para poder evaluar el riesgo de las recaídas (reactivación) de la enfermedad, también para optimizar su monitoreo e iniciar el tratamiento oportuno.

Respecto a los anticuerpos ANA se evidenció que existen diferencias significativas entre pacientes con enfermedad activa e inactiva, observándose que en el 96.6% de los casos de la enfermedad activa se obtuvieron resultados de ANA positivos, y que en el 84.2% de los pacientes con enfermedad inactiva se obtuvo ANA negativo. El año 2015, Souza y colaboradores publicaron que existe un 90.5% de positividad de ANA en Lupus activo y un 93.5% de positividad en Lupus inactivo. Por otra parte, indicaron que los títulos de anticuerpos continúan en aumento hasta el momento del diagnóstico y la intervención terapéutica, lo cual se traduce en que los niveles de ANA por su alta sensibilidad y especificidad deber ser tomados en cuenta como determinante útil para establecer posibles reactivaciones del LES.

Referente a los resultados obtenidos sobre los niveles de anticuerpos anti Nucleosoma, se observó que existe diferencia significativa entre los niveles de este biomarcador en casos de LES activo e inactivo. Por otra parte, este biomarcador demostró una sensibilidad del 86.2% y especificidad del 42.1%, siendo el valor sérico promedio de 104.5 U/mL en pacientes con LES inactivo y un promedio de 414.4 U/mL en pacientes con LES activo, por lo tanto ante niveles mayores a 105 U/mL se podría asumir que estaríamos ante un posible brote de la reactivación de la enfermedad.

Un estudio similar realizado el 2003, Hernándo y colaboradores establecieron que el 60% de los pacientes Lúpicos presentaron niveles elevados de anticuerpos anti Nucleosoma, no encontraron diferencias significativas entre sus niveles en pacientes con enfermedad activa e inactiva, afirmaron que estos auto-anticuerpos suelen tener niveles elevados en pacientes con LES activo siendo útiles para predecir su actividad.

Así mismo, un estudio de Ali Mayada el 2018 realizado en 66 pacientes se reportó que 18 (27.3%) pacientes con LES activo presentaban valores elevados de anticuerpos anti Nucleosoma, asociándose de manera adecuada con las manifestaciones clínicas como: fatiga, anemia y artralgias. En ese estudio se determinó que los anti Nucleosomas juegan un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad y están en estrecha relación con la actividad del LES.

En nuestro estudio se evaluó si biomarcadores como la 25 OH Vitamina D, Ferritina y la Beta 2 Microglobulina podrían ser indicadores útiles para la evaluación del estado de actividad de la enfermedad. Los resultados obtenidos mostraron ausencia de asociación con la actividad de la enfermedad y tampoco tener una sensibilidad y especificidad aceptable para la detección de la enfermedad. Existen pocas referencias acerca de la asociación de estos biomarcadores y la actividad de la enfermedad. En contraste, se podría determinar que estos biomarcadores no son predictores al momento de la evaluación diagnóstica de la enfermedad, pero también se observó que la utilidad de estos biomarcadores pueden ser utilizados para conocer si el paciente lúpico está cursando por alguna anomalía hematológica (Anemia por deficiencia de hierro, anemia crónica, anemia hemolítica) o renal (Insuficiencia renal crónica o aguda). (Fernández A, 2013) (Meneses J, 2014) (Rabbit M, 2014) (Brannten G, 2017)

C. Comparación de los niveles promedio de los biomarcadores estudiados en función de la presencia o ausencia de nefropatía: determinación del grado de correlación, sensibilidad y especificidad

Otro interés del presente estudio era comparar los niveles de estos marcadores de laboratorio estudiados en función a la presencia o ausencia de Nefropatía Lúpica, al analizar los resultados se pudo observar que ninguno de los biomarcadores diferenciaba sus niveles entre los dos grupos de pacientes estudiados.

Se observó que los ANA estaban presentes a título $> 1/160$ en 15/21 (71.4%) pacientes con NL, además demostró tener alta sensibilidad y muy baja especificidad para este tipo de condición biológica. Similar hallazgo fue obtenido por Zuñiga el 2012, quien reportó que en 28/29 (96.5%) pacientes con NL tenían títulos elevados de ANA en el curso de la enfermedad, debido a la baja especificidad que ha demostrado este biomarcador tanto en LES como en NL, muchos estudios recomienda emplear los ANAs como marcador de tamizaje y no así como un marcador diagnóstico. Por lo tanto, su positividad en las muestras de pacientes debe correlacionarse siempre con los datos clínicos del paciente.

Los anticuerpos anti ds DNA son considerados como el marcador de mayor especificidad diagnóstica el dicho diagnóstico de LES, existiendo controversia en las publicaciones referente a su utilidad para el seguimiento de la reactivación de la NL, hecho que motivo el interés por evaluar su valor diagnóstico en los pacientes de nacionalidad boliviana incorporados en el presente estudio. Los resultados permitieron observar que en general los niveles del ds DNA eran más elevados en pacientes con NL que en pacientes sin esa condición, lamentablemente desde el punto de vista estadístico se estableció que no existe diferencia significativa entre sus niveles séricos. Demostró también ser un marcador con muy baja especificidad diagnóstica (17.9%), y lo cual se relaciona con un bajo nivel de correlación de resultados con respecto a la actividad de la NL (índice de Kappa= -0.04), el cual a su vez se interpreta como nivel de correlación “Insignificante”. Un estudio similar llevado a cabo en Panamá el 2003, estableció que no existe concordancia entre los niveles de anti cuerpos anti ds DNA y la actividad e inactividad de Nefropatía Lúpica, en ese estudio encontraron un índice de concordancia de 0.06 catalogado como “insignificante” (Zúñiga J, Y. A. 2012). Elena Kokuina en 2014 reportó que este biomarcador para una especificidad matemática esperada del 95%, presentó una sensibilidad baja del 33%, lo cual implica una pobre correlación con el estado de actividad e inactividad de la enfermedad. Este hecho genera en los especialistas la necesidad de encontrar otro biomarcador que se correlacione de mejor manera con el estado de actividad e inactividad de la NL.

Un biomarcador que ha sido propuesto como herramienta diagnóstica para detectar la reactivación de la NL es el nivel sérico de anticuerpos anti Nucleosoma, respecto a este marcador también existen resultados contradictorios referentes a su uso en lo que a NL se refiere, razón que motivó a evaluar su utilidad diagnóstica en nuestros pacientes. Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que no existen diferencias significativas, entre los niveles de anticuerpos anti Nucleosomas y la actividad de la NL, siendo e índice de concordancia de Kappa de 0.01 interpretado como “insignificante”. Este biomarcador demostró tener una elevada sensibilidad de 81.0%, una baja especificidad de 21.4% y un valor predictivo positivo aceptable del 75%. Kokuina el 2014 en un estudio

similar, para este marcador encontró una sensibilidad del 83% y la especificidad del 81%, siendo este último parámetro superior al encontrado en nuestro estudio. Kokuina afirma que existe una estrecha asociación de este auto anticuerpo con la actividad del LES y NL, este análisis ha indicado tener un valor diagnóstico superior para el LES y la NL.

La utilidad de los anticuerpos anti Nucleosoma ha sido demostrada también en varias investigaciones longitudinales (Düzgün N, 2007; Hung WT, 2011; Kiss E, 2009; Saisong S, 2006; Sardeto GA, 2012; Souza A, 2009; Su Y, 2007; Suleiman S, 2009) (NG KP, 2006; Sui M, 2013). En general estos estudios señalan que los anticuerpos contra los Nucleosomas pueden ser utilizados como indicadores útiles poder aumentar la probabilidad pronostica y diagnóstica de la NL.

De manera interesante se pudo evidenciar que en el grupo de pacientes estudiados, los niveles de Ferritina sérica demostraron ser el biomarcador de mayor especificidad diagnóstica (91.1%) con valor predictivo positivo del 72.5%. La Ferritina es un reactante de fase aguda que se eleva en procesos inflamatorios agudos y crónicos, que además de ser una proteína que almacena y de reciclaje de hierro tiene actividad inmunomoduladora. Tripathy R y colaboradores en un estudio realizado en población Lúpica de la India estableció que los niveles de ferritina sérica están significativamente elevados en pacientes Lúpicos y pacientes con Nefropatía Lúpica, estableció además que este biomarcador se correlaciona significativamente con los niveles de anti ds DNA y el score SLEDAI.

Similar hallazgo fue reportado por Salah y colaboradores el 2018 quien en población de joven Lúpica egipcia reporta de la ferritina sérica puede ser considerada como un marcador de laboratorio confiable para monitorear la actividad de la enfermedad renal, sus niveles fueron significativamente más elevados ($p > 0,001$) en pacientes con LES activo y en enfermedad renal activa ($r = 0.30$, $p = 0.008$). (Salah S, E.-D. M.-D. 2008).

Dados los resultados relevantes del valor diagnóstico que demuestra la ferritina sérica, se deben realizar estudios con los cuales se asocie sus niveles con los niveles de marcadores

de daño renal como ser depuración de creatinina, proteinuria, relación albúmina globulina, ds DNA y componentes del sistema del complemento C3 y C4.

Es importante hacer notar que, para determinar el verdadero aporte que estos biomarcadores representan en lo que al seguimiento de la actividad de la nefropatía lúpica se refiere, es comparar los niveles de cada uno de ellos con la clasificación de daño renal determinada por biopsia renal, este estudio deberá realizarse únicamente nivel de estos biomarcadores que han demostrado utilidad diagnóstica en pacientes lúpicos que tienen complicación renal.

XII. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten establecer las siguientes conclusiones:

- Los niveles de anticuerpos anti nucleares, anti ds DNA y anti Nucleosoma se correlacionan con la actividad del LES determinada por el score SLEDAI y que ninguno de los biomarcadores evaluados se correlacionó con la actividad de la NL.
- Se establece que los valores promedios de los anticuerpos anti nucleares medidos por inmunofluorescencia, Ferritina, Beta 2 Microglobulina (suero/orina), 25 OH Vitamina D, anticuerpos anti C1q, anti Nucleosoma y anti ds DNA son reactivos en caso de que el paciente padezca LES y son negativos en personas no Lúpicas o que no cursan enfermedad renal u otro tipo de enfermedad autoinmune.
- Se determinó que si bien, los niveles séricos de los biomarcadores estudiados son más altos en pacientes Lúpicos, no demuestran diferencias significativas al comparar pacientes con y sin NL.
- Finalmente, se determinó que los marcadores de laboratorio que mejor se correlacionan con la reactivación (brote) de la enfermedad establecida por el score SLEDAI son los anticuerpos anti nucleares, anti ds DNA y anti Nucleosoma, estableciéndose además que los anticuerpos anti nucleares son los que tienen mayor sensibilidad seguido por los anticuerpos anti Nucleosomas; los niveles de Ferritina sérica y los anticuerpos anti ds DNA son los de mayor especificidad diagnóstica., además se evidenció que los ANA son el marcador de laboratorio de mayor exactitud diagnóstica. Con respecto a NL se determinó que los anticuerpos anti Nucleosomas son los de mayor sensibilidad diagnóstica junto con los anti ds DNA y la Beta 2 Microglobulina sérica y los niveles de Ferritina sérica son los de mayor especificidad diagnóstica seguidos por los anti C1q, siendo los niveles de Ferritina sérica quienes para esta condición se caracterizaron por ser los de mayor exactitud diagnóstica.

XIII. RECOMENDACIONES

El Lupus es una enfermedad que puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema. La gran diversidad de auto-anticuerpos es responsable de la gran variedad de síntomas y signos que se presentan en las personas afectadas, lo cual hace que cada persona manifieste la enfermedad de manera diferente y sea un factor que repercute en la frecuencia de aparición de los brotes de la enfermedad. Por lo tanto, para evitar las complicaciones orgánicas propias del LES y mejorar la calidad de vida del paciente entre otros, es importante contar con las herramientas clínicas y de laboratorio necesarias que alerten oportunamente de un posible brote de la enfermedad.

Es sin duda un enorme reto identificar los biomarcadores de actividad de una enfermedad tan compleja clínicamente como el LES. En la práctica clínica de hoy los resultados de las determinaciones de los auto-anticuerpos considerados como biomarcadores de actividad del LES deben ser interpretados de forma "personalizada" en cada paciente. Este aspecto se hace evidente en los diferentes estudios realizados para los diferentes biomarcadores, en los cuales su utilidad en la predicción de brotes o de daño renal o su reactivación es contradictorio, estudios que a su vez recomiendan que para cada población se evalúe la utilidad diagnóstica de estos.

Por lo antes mencionado, el presente estudio evaluó siete biomarcadores (anticuerpos anti nucleares, anti ds DNA, anti Nucleosoma, anti C1q, Beta 2 Microglobulina, 25 OH Vitamina D y Ferritina) que la bibliografía internacional recomienda tomar en cuenta para el seguimiento de la enfermedad y que además son útiles para predecir el inicio de un brote de la enfermedad. Producto de los resultados del estudio se recomienda emplear en el seguimiento clínico del paciente uno a más de los siguientes biomarcadores: ANA (sensibilidad 96.6%, valor predictivo positivo de 91.8%, valor predictivo negativo 87.5% y exactitud diagnóstica de 90.9%) y anticuerpos anti Nucleosoma (sensibilidad 86.2%, valor predictivo positivo 87.5%); como marcadores más específicos Ferritina sérica (94.7%) anti ds DNA (89.5%), con valores predictivos positivo de 87.5% y 95.7% respectivamente.

Por otra parte, para casos de NL o riesgo de reactivación de la NL se recomienda que además de los marcadores serológicos comúnmente empleados se considere evaluar niveles de: anti Nucleosomas (sensibilidad 81.0%), anti ds DNA (sensibilidad 76.2%), ANA (sensibilidad 71.4%), Beta 2 Microglobulina en suero (sensibilidad 71.4%), Ferritina sérica (especificidad 91.1%) y anti C1q (especificidad 71.4%). Cabe resaltar que es importante también hacer la correlación entre los niveles de estos biomarcadores y el daño renal confirmado por biopsia renal, lo cual permitiría al especialista nefrólogo contar con biomarcadores de los cuales se conozca el valor diagnóstico y en la toma de decisiones se utilice el más apropiado cuando se trate de monitorear la actividad renal Lúpica.

Finalmente se recomienda que por cada fabricante de kit comercial o ante el cambio de la marca de un kit comercial se realice un test diagnóstico para conocer el valor diagnóstico de los kits empleados en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

XIV. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- Abbas Abul, L. A. (2008). Inmunología Celular y Molecular. España: Saunders Elsevier.
- Amoura Z, V. R. (2000). El papel de los nucleosomas en la reumatología de Lupus. Revista Cubana de Reumatología. Volúmen 22, 5-8.
- Arbuckle MR,M.M(2003).Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus.Journal of Medicine,1526-1533.
- Auñon P, Rabasco C., Panizo N., Gutierrez E., Martinez M, Toldos O &(2013). Nefropatía mesangial y síndrome antisintetasa: una forma curiosa de asociación. Revista de la Sociedad Española.
- Auñon P,H.E.(2014). Servicio de Nefrología Hospital Universitario. Revista de Nefrología, Madrid de A. Nefrologia ,506–508.
- Bermúdez Marrero, W. M. (2016). Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Cubana de Reumatología,16-18
- Bigler, C. L.(2008). Anticuerpos antinucleosoma como marcador de nefritis activa de lupus proliferativa. Nefrología. Sociedad Española de Nefrología Nefrologia,32.
- Bouza E,M.G.(2009).Complicaciones infecciosas en Lupus Eritematoso Sistémico. Colombiana de Reumatología, 141-147.
- Calvo Alén Jaime, S. F.(2013). Consenso de la sociedad Española de Reumatología sobre el uso de Terapias biológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico. Revista de Reumatología Clínica española Elsevier Doyma, 281-296.
- Casales, J.C.(2004). Conocimiento básico de psicología social: estudio de caso en Camagüey. Revista de Reumatología Cubana. 109-128
- Cassano José. Gómez Puerta, R. C. (2008). Lupus eritematoso sistémico. Medicina & Laboratorio. número 68. Editora Médica Colombiana S.A, 211-223.
- Cervera R, K. M. (2003). Morbilidad y mortalidad en el Lupus Sistémico Eritematoso durante un período de 10 años. Española de Reumatología.
- Cervera, J. A. (2008). Avances en Lupus Eritematoso Sistémico. Merge Medica Books número 68. Editora Médica Colombiana S.A.

- Césara. Restrepo, A. C. (2007). Eficacia y seguridad de altas dosis de hierro parenteral en el tratamiento de anemia ferropénica en pacientes con enfermedad renal crónica. *Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal*, 5-6.
- Conrad, W.S.(2002).Auto-anticuerpos diagnósticos en enfermedades autoinmunes sistémicas y específicas de órgano. *Revista Cubana de Medica*, 42.
- Córica E.(2005). Asociación del anticuerpo anti-C1q con las manifestaciones clínicas, hematológicas e inmunológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico: Estudio observacional retrospectivo de 135 casos. Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.
- Coto C, V.G.(2009). Cuestionarios de calidad de vida en niños y adolescentes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Cubana de Reumatología*, 172-177.
- Covarrubias J.A,A.N.(2004).Análisis de pacientes reumatológicos.Colegio Mexicano de Reumatología, 2-13.
- Dalila Crispin JC,H.V.(2012). Concentraciones séricas de Ferritina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y anemia. *Revista Internacional Mexicana*, 313-318.
- David Gómez Ulloa, N.P.(2012). Tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico.*Revista Española de Reumatología*.
- Dan Logo Anthony, D.K.(2018). Mecanismo de ds DNA en pacientes Lúpicos. Vol 1, 377.
- Dan Logo, A.(2018). Mecanismo de acción de ds DNA en pacientes Lúpicos. *Medicina Interna*. <http://www.accessmedicina.com>
- Danza Alvaro, G. D. (2016). Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas . *Revista Medica de Chile* , 232-240.
- Duzgun N, S. M. (2007). Anticuerpos anti nucleosoma y Lupus Eritematoso Sistémico. *Química Clínica* , 22.
- Editorial Botanical- Medical. (2019). *Revista médica Botanical online*.
- Farfan J.M.(2018).Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil. Sociedad Argentina: Reumatología Pediátrica. Sociedad Argentina 1-48.
- Galarza Pablo(2005).Marcadores Séricos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico: su relación con el compromiso renal. *Bioquímica y Patología Clínica*,vol. 69,

- Gazapoa, R.G.(2010).Utilidad clínica de la determinación de beta 2 microglobulina. Revista Española Departamento de Asuntos Científicos, 13-28
- Gil,D.C.(2014).Lupus Eritematoso Sistémico:Evolución.Revista Cubana Volumen 11
- Guibert Toledano (2012).Lupus y embarazo en adolescentes.Revista Cubana Vol. 15
- Gheita A, S. E. (2018). Clinical significance of fibromyalgia syndrome in different rheumatic diseases: Relation to disease activity and quality of life. Clinic Rheumatology : Faculty of Medicine, Cairo University, Egypt, 285-289.
- Giraldo Patiño, G. N. (2013). Características de la afección cardíaca de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Revista Iatreia, vol. 26, Número. 4, 447-457.
- Grygiel-Górniak,L. (2018). Clinical implications of systemic lupus erythematosus without and with antiphospholipid syndrome in peri- and postmenopausal age. Publimed: US National Library of Medicine National Institutes of Health, 86-90.
- Gunarsson I, R. J. (1997). Asociación entre la producción de anticuerpos anti C1q en curso en la sangre periférica y la nefritis proliferativa en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico activo. Revista Colombiana de Reumatología.vol.13.
- Guerra M.M (2007). Biomarcadores repromisores para la lesion renal aguda. Bacteriología. Revista de Bacteriología Española.Bioquímica Clínica.Número 44.
- Handel, K. (2014). Autoanticuerpos como biomarcadores de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico. Revista Cubana de Medicina Vol. 53,201-223.
- Harris jr, P. P. (2005). Lupus Eritematoso Sistémico.Revista Española de Reumatología.
- Harrisson Hahn, B. H. (2012). Principios de la Medicina Interna. España: editorial Mc Graw Hill., 34-42
- Hernando M., G. C.-B. (2003).Anticuerpos contra los Nucleosomas en el Lupus Eritematoso Sistémico. Revista Química Clínica
- Huerta D, J. N., & Aguilarte, W. F. (2012). Characterization of pregnants with systemic lupus erythematosus. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, 44-51.
- Iván,P.(2016).Mecanismo de acción del anticuerpo anti C1q.Microbiología e Inmunología. Revista de Actualización Clínica Médica volumen 44 .
- Janeway C, T. P. (2003). Inmunobiología et al. En Inmunología celular y molecular Ed. Masson. 2003. (5ª edición), 44-52.

- JM. Sabio, J.J.A. (2003). Antipalúdicos en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. *Revista Española de Reumatología*.
- Katsiari Clauss, G. C. (2010). Niveles séricos de vitamina D en pacientes con Lupus Eritematoso. *Gaceta Medica Mexicana*, Volúmen 152. 132-144
- Kokuina E, D. M. (2014). Anticuerpos antinucleosoma frente a marcadores inmunológicos convencionales en el diagnóstico de la actividad del Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Cubana de Medicina*. vol.53 no.4.
- Kokuina E, M. E. (2015). Anticuerpos antinucleares específicos y afectaciones orgánicas en 180 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Cubana de Reumatología*. vol XVII, número 2.
- Kokuina Elena, M. E. (2016). Identificación de predictores serológicos de recaídas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico: estudio de 12 meses. *Revista Cubana Medica*. vol.7
- Kulczycka Sysa, J. Z.-J. (2008). Autoantibodies as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. *Revista Cubana medica* vol.53 no.2.
- Kurien B, N. C. (2000). Asociación de neutropenia en el lupus eritematoso sistémico (LES) con anti-Ro y el atracón de un antígeno de membrana de neutrófilos inmunológicamente reactivo. *Revista Española de Reumatología*, 120
- Luis Alonso, G.N.(2009). Factores asociados con actividad del Lupus Eritematoso Sistémico en insuficiencia renal crónica terminal. *Revista Colombiana de Reumatología*, 265.
- Marquez Hernandez JD, I. A. (2005). Manifestaciones clínicas y laboratoriales de Lupus
- Marto N, J. R. (2005). Púrpura citopénica asociada con Nefritis Lúpica. *Revista Española de Reumatología*. Volúmen 62. Número 2, 120-126.
- Masood S, J. D. (2009). Más allá de los retos de inmunosupresión en el manejo clínico de Nefritis Lúpica. *Revista Clínica Española*.
- Mayada Ali Abdallaa, S.A.(2018). Anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus patients: Relation to anti-double stranded deoxyribonucleic acid and disease activity. *The Egyptian Rheumatology*, 29-33.
- Melgarejo A, W. M. (2015). Clinical and Epidemiological Characterization of patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Revista Cubana de Reumatología*. Volúmen 18, Número 2. Suplemento 1.

- Melgarejo Paniagua, P. A. (2015). Complicaciones en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. . Revista del Nacional Mexica, 15-19.
- Méndez Flores Silvia, T. F. (2015). Lupus Eritematoso cutáneo, una entidad multidimensional. Revista Medica Mexicana, 764.
- Mercola, D. (2012). La Alimentación Para el Lupus: Alimentos Que Debería Consumir y Evitar. Revista Mercola: Fundacion Lupus.
- Mirzayan, Menge. (2000). Identification of relapse aerological predictors in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of 12 months. Revista Cubana de Medicina. Volúmen 55, 30-45.
- Michelle Petri, M. O. (2009). Derivation and Validation of the Systemic Lupus. American College of Rheumatology. Vol. 64, Numero 8 .
- Mirayn M, E. K. (2000). Identificación de predictores serológicos de recaída en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico: estudio prospectivo de 12 meses. Revista Cubana de Medicina.
- Moura SJ, L. I. (2009). Anti-C1q antibodies in patients with systemic lupus erythematosus in active. Revista Cubana de Hematología, inmunología, 32.
- Nellar, J. P. (2015). Las complicaciones neurológicas en pacientes con Lupus pueden llegar a ser muy comunes. . Revista Cubana. Servicio de Neurología.
- Niño, M. (2008). Indice de actividad Lúpica y tratamiento del Lupus Eritematoso en dermatología. Rev Mex Volumen 52, Núm. 1, 20-28.
- Palomo, I (2016). Mecanismo de acción del anticuerpo anti C1. Microbiología e Inmunología online
- Papponetti M. (2016). Factores de riesgo clínicos de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies, 356.
- Pedraz Penalva, Bernabeu Gonzalez Piero, Vela Cassampere, (2011). Elementos que reumatologos y dermatologos deberian conocer sobre el Lupus Eritematoso Sistémico. Revista Cubana de Reumatología. Volúmen XVIII, Número 2, 1-5.
- Penalva Pedraz T, B. G. (2011). El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune en curso. Acta Médica del Centro.

- Peréz,W. (13 de Mayo de 2014). En La Paz se detectan cada año a 130 personas con Lupus. La Razón, Sociedad y Enfermedad.
- Pretel M, Marquez L. (2014). Drug Induced Lupus Erythematosus. Revista Española. Volúmen 105, 18-30.
- P.N., F. (2006). Reproducibilidad inter observador y aplicación de la clasificación. Nefropatía al día.
- Reyes LlerenaI Gil A, T. M. (2009). Analytical study and subject matter updating of a Cuban group of patients presenting with Lupus and pregnancy. Revista Cubana de Ginecología y obstetricia, 58-74.
- Restrepo, C.,Chacón, A., & Aospina, C. (2007). Eficacia y seguridad de altas dosis de hierro parenteral en el tratamiento de anemia ferropénica en pacientes con enfermedad renal crónica. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal, 12, 5-6.
- Rivera F, R.A.L.(2014). Micofenolato en nefritis por lupus refractaria y recurrente. Revista de nefropatía al día de España.
- Ruiz Olivares Maria,C.D.(2014). Glomerulonefritis Lúpica. Revista Española de Nefrología de Transplante al día, 34.
- Rooney Joan, R. B.-Á. (2006). Taponamiento cardiaco por pericarditis Lúpica: reporte de dos casos. Revista Colombiana de Reumatología, 22.
- Sabah Alharazy, M. M. (s.f). Proteína quimioattractiva de monocitos urinarios y actividad de Nefritis Lúpica. Revista: la red de nefropatía de Barcelona.
- Sabio JM MA Lopez Nevot, M. G. (2006). La microglobulina beta2 salival y sérica y la gamma-glutamyl-transferasa en pacientes con síndrome de Sjögren primario y síndrome de Sjögren secundario a Lupus Eritematoso Sistémico. Revista: Sociedad española de Reumatología, 17-21.
- Salah S, E.D.M.-D. (2008). Nivel sérico de ferritina como marcador de actividad de la enfermedad y compromiso renal en niños egipcios con Lupus Eritematoso Sistémico juvenil. Gaceta: Congreso Internacional de Infecciones.
- Sangüesa Gómez Clara, B. J. (2014). Salud ósea, Vitamina D y lupus: Reumatología clínica. Revista de Reumatología Clínica. Vol. 11, Nº. 4, 232-236.

- Severiche Maury David Moisés, R. E. (2014). Ciento quince pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico: características clínicas e inmunológicas. *Revista colombiana reumatología* , 183–192 .
- Silvariño R. (2015). Nefropatía Lúpica. . *Revista Medica de Uruguay*, 64-78.
- Siso A, K. E. (2008). Auto-anticuerpos como biomarcadores de actividad de la enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Cubana de Medicina*, 201-223.
- (S, A) (2015). Estructura de Nucleosoma www.educa.madrid.org
- (S.A). (Marzo,2019). Metabolismo de la Vitamina D *Revista médica Botanical online*
- Tse KC, Y. S. (2009). Manejo de la reactivación de la hepatitis B en pacientes con nefritis lúpica. *Revista Colombiana de Reumtología*. Volúmen 16, No 1, 76-96.
- Tripathy R, M. H. (2018). Association between vitamin D receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus in an Indian cohort. *Publmed: US National Library of Medicine National Institutes of Health* , 468-473.
- Valls Carlos, G. R. (2014). Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS). *Gaceta: Sociedad Española de Nefrología*.
- Van den Berg L, N. H. (2006). El estado anterior del anticuerpo anti ds DNA no predice manifestaciones de enfermedad posteriores en el lupus eritematoso sistémico. *Revista Médica de México de Camaguey*, 1025.
- Vanss,A.(2007).Informe del Grupo de trabajo sobre problemas, enfoques de investigación, necesidades cardiacas . *Revista de cardiología*.
- Velarde Reyes,Irmas M(2007). Tamizaje de reserva ovárica con hormona antimülleriana. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 337-344.
- Velázquez Cruz R, J. M.-M. (2007). Hospitalization in systemic lupus erythematosus: causes, lupus activity and evolution. *Gaceta Médica de México*, 730-738.
- Velázquez R, J. S. (2012). Lupus eritematoso sistémico (LES): genómica de la enfermedad. *Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas. Gaceta Mexicana de Medicina*, 371.
- Villa Blanco I, W. M. (2014). Clinical and epidemiological characterization of patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Revista Española*. Vol. 18, No 2.

- Voulgarelis M, K. S. (2000). Anemia en el Lupus Eritematoso Sistémico: perfil etiológico y el papel de la eritropoyetina. *Acta Médica Colombiana*, vol. 35, núm. 4, 179-182.
- Weening JJ, D. V. (2004). La clasificación del glomérulo nefritis en el Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología* vol. 13 No. 4, 307-333.
- Weening JJ, D. V. (2008). La clasificación del Glomérulo en Nefritis y el Lupus Sistémico. *Revista Española: Ciencias Médicas y Quirúrgicas*. Vol. 7 No 5, 206-215.
- Weng FL, S. J. (2007). Factores de riesgo para concentraciones bajas en suero de 25OH vitamina D en niños y adolescentes por lo demás sanos. *Revista Española de Reumatología: ciencia y salud*.
- Zampeli E, K. D. (2017). Consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS). *Gaceta: Sociedad Española de Nefrología*, 1-35.
- Zúñiga J,Y.A.(2012). Manifestaciones clínicas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Medica Científica de Panamá*, 11-19

XV. ANEXOS

ANEXO 1



UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA UMSA
CEI - UMSA

Resolución Honorable Consejo Universitario No. 125/10



CERTIFICADO DE AVAL ÉTICO

Código de Registro: CEI-UMSA0416

A quien corresponda,

El Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Mayor de San Andrés (CEI-UMSA), en el marco de la VI Convocatoria para Proyectos financiados con recursos del IDH 2015-2016 (Res. HCU No. 393/2014), ha recibido para su evaluación y aval ético el Proyecto:

Título del Proyecto: 'Evaluación del valor diagnóstico de los marcadores serológicos y urinarios destinados a predecir la exacerbación de Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía Lúpica'

Coordinador responsable: Luis Fernando Sosa Tordoya

Co-coordinador responsable: María de Los Ángeles Terán de Baudoin

Institución proponente: Instituto SELADIS, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas

El proyecto fue evaluado bajo la normativa internacional en ética de la investigación (Pautas CIOMS/OMS; Helsinki/AMM, Ezekiel Emanuel), en la que se incluyen los principios y criterios éticos que se deben tomar en cuenta para investigaciones que involucran seres vivos, según aplique:

Validez social (la pertinencia, atinencia y relevancia del proyecto)

Validez científica (que el proyecto cumple con todo el rigor de la metodología científica)

Selección equitativa del sujeto (tamaño de la muestra, criterios de inclusión / exclusión, participación de grupos vulnerables, etc.)

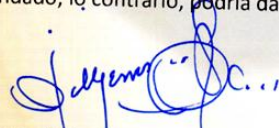
Relación favorable del riesgo/beneficio (que el riesgo sea mínimo y el beneficio mayor para los sujetos del estudio)

Hoja de información y Consentimiento informado (documentos redactados de manera clara y comprensible que reflejen respeto a la autonomía de los participantes en una investigación)

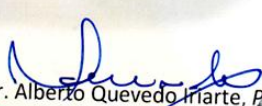
Respeto a los sujetos participantes (respeto a su privacidad y confidencialidad, derecho a conocer los resultados de la investigación y saber que puede retirarse cuando así lo decida sin ningún tipo de sanción o represalia)

Una vez evaluado el Proyecto, así como las correcciones/complementaciones realizadas por el equipo investigador, el CEI-UMSA certifica que el proyecto 'Evaluación del valor diagnóstico de los marcadores serológicos y urinarios destinados a predecir la exacerbación de Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía Lúpica' cumple con los requisitos éticos arriba mencionados, por lo que le otorga el presente **CERTIFICADO DE AVAL ÉTICO**.

La emisión de este AVAL es válida solo para este proyecto y **obliga al equipo de investigadores**, al fiel cumplimiento y compromiso de desarrollo de actividades, en el marco de lo propuesto, corregido y recomendado; lo contrario, podría dar lugar a la revocación de este AVAL.


Dra. Katty Terrazas Aranda, M.Sc., Ph.D.
Coordinador Comité de Ética de la Investigación
UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS




Dr. Alberzo Quevedo Iriarte, Ph.D.
VICERRECTOR
Presidente Comité de Ética de la Investigación
UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS



La Paz, Marzo de 2016
Cc/ Coordinación del Proyecto., DIPGIS., CEI-UMSA

Av. Villazón N° 195, Monoblock, Piso 1 Telf. (591-2) 2440493

e-mail: cei@umsa.bo - La Paz - Bolivia

ANEXO 2

B. HOJA DE INFORMACIÓN AL SUJETO DE INVESTIGACIÓN O PARTICIPANTE

(El formulario debe ser aplicado en estudios del área de salud, socioeconómico y medioambiente)

Deberá ser elaborada en lenguaje claro y sencillo. No deberán utilizarse términos técnicos. Deben tomarse en cuenta los aspectos culturales y lingüísticos, el nivel de escolaridad de la población a ser estudiada y sus niveles variables de manejo de la lecto-escritura. Este documento debe ser redactado en tercera persona.

EVALUACIÓN DEL VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES SEROLÓGICOS Y URINARIOS DESTINADOS A PREDECIR LA EXACERBACIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y NEFROPATÍA LÚPICA

Estimado Señor(a), su médico le ha diagnosticado Lupus Eritematoso Sistémico. El lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad bastante complicada, de causa aún desconocida. De 10 personas con esta enfermedad, 9 personas son mujeres, esta probablemente relacionado con hormonas femeninas, pero también es posible el efecto protector de hormonas masculinas. Se sabe algunas cosas a las que las personas pueden ser susceptibles como exponerse al sol, el uso de algunos medicamentos, problemas causados por algunos tipos de virus como los que provocan ampollas que aparecen en la boca y que conocemos como el "beso de araña", también se sabe que puede haber una transmisión por herencia (como sucede con el color de cabellos o de ojos) para que se produzca la enfermedad que usted tiene. También se sabe que lupus es una enfermedad que aparece u luego desaparece en el transcurso de la vida; cada vez que aparezca o se reactive alguno de sus órganos puede resultar afectado especialmente el riñón, lo cual puede agravar su salud. Para evitar que esto suceda, usted deberá realizar periódicamente y según instrucción de su médico el seguimiento mediante pruebas de laboratorio en especial la llamada anti ds-DNA. En este proyecto a través de exámenes de laboratorio deseamos estudiar en una muestra de sangre algunos elementos que permiten predecir en que momento su enfermedad se reactivará o en qué momento su riñón empezará a ser afectado, esto le permitirá a su médico atenderle de manera pronta revertiendo cualquier daño que usted pueda sufrir. Este tipo de estudios ya se ha hecho en otros países con individuos de otras razas; en La Paz será la primera vez que se hagan estos estudios.

Si usted acepta participar en el estudio y su médico tratante está de acuerdo, un médico de nuestro grupo le hará algunas preguntas sobre su estado de salud y lo examinará. Luego le tomaremos una muestra de sangre, en una cantidad parecida a dos cucharas de sopa. Para ello utilizaremos jeringa y aguja nuevas para pinchar en su brazo y obtener la muestra de sangre, que será analizada en nuestro laboratorio. Esta prueba puede causarle algunas molestias como un dolor pasajero en el momento que hagamos el pinchazo. Algunas veces puede aparecer un pequeño moretón en el lugar del pinchazo, si a usted le pasa eso, por favor comuníquese inmediatamente con nosotros para recibir instrucciones o la indicación de algún tratamiento que nosotros le daremos sin costo alguno.

Usted podrá recoger los resultados de sus exámenes en la oficina del laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética del Instituto SELADIS entre los cuatro y siete días después de habersele tomado la muestra de sangre, para ello deberá buscar al Dr. Fernando Sosa. El examen clínico y la toma de muestra le tomarán aproximadamente 10 minutos de su tiempo. El sobrante de su sangre que usaremos para las pruebas de laboratorio será congelado y será utilizada dentro de unos años para hacer otros estudios que nos puedan ayudar a tener una mejor información sobre el lupus.

Beneficios y riesgos

Tiene como beneficio el realizar un mejor diagnóstico del momento en que su enfermedad se reactivará permitiendo que su médico le ayude de mejor manera. Los estudios que les vamos a realizar no tienen ningún costo para usted, tampoco recibirá compensación económica

C. CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE DIAGNOSTICO E INVESTIGACION EN SALUD
PROYECTO: EVALUACIÓN DEL VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES SEROLÓGICOS Y URINARIOS
DESTINADOS A PREDECIR LA EXACERBACIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y NEFROPATÍA LÚPICA

Investigador principal:
Dr. Luis Fernando Sosa Tordoya

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo....., deaños de edad y con C.I..... expedido en, manifiesto que he sido informado por el Dr. Fernando Sosa, sobre todos los objetivos y alcances del proyecto de investigación “Evaluación del valor diagnóstico de los marcadores serológicos y urinarios destinados a predecir la exacerbación del Lupus Eritematoso Sistémico y nefropatía lúpica”, que tiene como fin identificar y evaluar marcadores en la sangre que indicaran con anticipación en que momento la enfermedad se reactivará o mis riñones empezarán a ser afectados, permitiendo de que mi médico me atienda de manera pronta para que estas situaciones sean controladas o detenidas.

He sido informado de los posibles riesgos de la toma o extracción de sangre, así mismo que me harán conocer los resultados de las pruebas realizadas con mi muestra de sangre.

He sido informado de que por mi participación no recibiré pago o remuneración económica alguna y que tampoco debo pagar por las pruebas que se me realizará.

He sido también informado de que mis datos personales serán manejados confidencialmente y estarán protegidos según las normas vigentes de Bioética. Que mi participación en el proyecto es VOLUNTARIA y que en cualquier momento, puedo retirar mi consentimiento a seguir participando del mismo, sin que mi tratamiento médico posterior se vea afectado.

Declaro haber recibido información suficiente y que tenido la libertad de hacer todas las preguntas necesarias para aclarar mis dudas acerca del estudio y de mi participación en el proyecto. Finalmente he sido informado que durante mi participación en el estudio en caso de tener quejas o más preguntas, estas serán atendidas por los investigadores principales del proyecto (Dr. Fernando Sosa o Dra. María de los Ángeles Terán).

Por lo tanto, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a participar en este proyecto.

NOMBRES Y APELLIDOS.....C.I.....

DIRECCIÓN:

FECHA:FIRMA.....

RESPONSABLE DE LA OBTENCION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:

NOMBRES Y APELLIDOS.....C.I.....

FIRMA:

ANEXO 3

VALORES DE REFERENCIA DE BIOMARCADORES SEROLOGICOS

- **Antinucleares (ANA) (Positividad-Título) (Orgentec)**
Titulo Negativo Títulos $\leq 1/80$
Titulo Positivo Títulos $\leq 1/80$
- **Anti ds DNA (positividad) (Trinity)**
39.2-46.1UI/mL (Negativo)
> 46.2 UI/mL (Positivo)
- **Anti C1q (positividad) (Orgentec)**
Negativo <10 (nmol/L)
Positivo >10(nmol/L)
- **Anti Nucleosoma (positividad) (Orgentec)**
Negativo <20 U/mL
Positivo >20 UmL
- **Beta 2 Microglobulina (positividad) (Orgentec)**
Positivo >3 ug/mL
Negativo < 3 ug/mL
- **25 OH Vitamina D (positividad) (Accubind)**
Deficiente 10-29 ng/mL
Suficiente>30 ng/mL
- **Ferritina (positividad) (Accubind)**
Normal 10-124 ng/mL
Elevado > 124ng/mL

VALORACION DE COEFICIENTE DE KAPPA (LANDIS Y KOCH 1977)

Coefficiente de kappa	Índice de concordancia
0.00	Pobre
0.01-0.20	Deficiente
0.21-0.40	Aceptable
0.41-0.60	Moderada
0.61-0.80	Considerable
0.81-1.00	Casi perfecta

ANEXO 4

Para garantizar la calidad y la confiabilidad de los resultados que se emite a los pacientes, se tomó en cuenta criterios de calidad en la fase pre analítica para reducir el riesgo de daño innecesario en el paciente, evitando errores al momento de registro, preparación para la toma de muestra al paciente, identificación, traslado, almacenamiento, conservación de la muestra. Además, para la incorporación de pacientes se cumplió los criterios de exclusión e inclusión con visto bueno del médico especialista. Se proporcionó la información necesaria (*Ver anexo 2*) para que el paciente conozca las condiciones previas a la de toma de muestra y sus posibles complicaciones. (*Ver anexo 5*).

A momento de la toma de muestra sanguínea se consideró la correcta identificación y para evitar errores se asignó la codificación correspondiente *in situ* según lo establecido en el proyecto; en el caso de las muestras de orina el transporte de las mismas se realizó en contenedores adecuados para su posterior almacenamiento a 4°C, y se procesó en un intervalo de 2- 4 horas.

La muestra sanguínea, una vez colectada, se transportó inmediatamente al laboratorio, se centrifugó, y en el suero se evaluó presencia de hemolisis, lipemia e ictericia en la muestra, si fuese este el caso se solicitó nueva muestra. Se procedió a guardar las muestras a -20°C hasta su procesamiento.

Otro paso importante fue la optimización de los procedimientos realizados mediante kits comerciales IVD (diagnóstico *in vitro*), se aplicó para tal efecto los protocolos ya establecidos por el laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética del Instituto SELADIS. En cuanto a la trazabilidad metrológica de los equipos utilizados, se verificó que los mismos estén calibrados por una institución competente, como ser IBMETRO (Instituto boliviano de metrología). En lo que refiere al aseguramiento de la calidad, cada kit que se utilizó tenía calibradores, controles positivo y negativo primarios, los cuales se utilizaron para validar cada corrida analítica.

Una vez que los datos crudos fueron obtenidos, se validaron los mismos, se realizó los cálculos y se reportaron los resultados correspondientes del paciente, mediante una plantilla diseñada para garantizar una correcta comunicación de los resultados al paciente y médico tratante.

ANEXO 5

TOMA DE MUESTRA SANGUINEA

1. Colocar la aguja en la jeringa.
2. Fijar la vena con la mano no dominante. Introducir la aguja en la vena con el bisel hacia arriba, en el mismo sentido que el flujo sanguíneo venoso, con un ángulo de 20 °-30 °.
3. Observar si aparece sangre en la conexión de la aguja con la jeringa. Aspirar suavemente, para evitar hemólisis y colapso de la vena, hasta obtener la cantidad de muestra sanguínea necesaria.
4. Para evitar la hemólisis al realizar el trasvase de la sangre desde la jeringa hacia el tubo no debe pasarse la sangre a través de la aguja. Retirar el tapón del tubo y desechar la aguja antes de hacer el trasvase.
5. Limitar la velocidad de flujo de sangre hacia el tubo, evitando la formación de espuma. Introducir el volumen necesario, tapar los tubos uno por uno y mezclar suavemente los tubos que contengan anticoagulante.

TOMA DE MUESTRA DE ORINA

Recolectar la orina de la primera mañana, el cual muy importante que este en un recipiente con una tapa hermética.

Lávese las manos con jabón y agua caliente.

Las niñas y las mujeres necesitan lavarse el área entre los "labios" de la vagina.

1. Manteniendo los labios separados y abiertos, orine una cantidad pequeña en la taza del inodoro y luego detenga el flujo de orina.
2. Sostenga el recipiente de la orina a unas cuantas pulgadas (o unos pocos centímetros) de la uretra y orine hasta que el recipiente esté medio lleno.
3. Usted puede terminar de orinar en la taza del inodoro.

Para los niños y hombres limpie la cabeza del pene con una toallita estéril. Si no está circuncidado, necesitará retraer primero el prepucio.

1. Orine una cantidad pequeña en la taza del inodoro y luego detenga el flujo de orina.
2. Después, recolecte una muestra de orina dentro del recipiente limpio o estéril, hasta que esté medio lleno, después, terminar de orinar en el inodoro.