

Anti-C1q como Marcador de Nefritis Lúpica

Anti-C1q as Lupus Nephritis Marker

Elena Kokuina^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3651-7445>

Teddy Osmin Tamargo Barbeito¹ <https://orcid.org/0000-0002-9107-9601>

Wilmer Luis Florián San Juan¹ <https://orcid.org/0000-0002-8024-1896>

Araceli Chico Capote¹ <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Yeniset Sánchez Bruzón¹ <https://orcid.org/0000-0001-5476-8857>

Miguel Estévez del Toro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: inmunología@hha.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los autoanticuerpos anti-C1q han sido propuestos como un marcador útil en el lupus eritematoso sistémico por su asociación con la nefritis lúpica.

Objetivo: Determinar la prevalencia de anti-C1q en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades reumáticas para la evaluar la asociación con la nefropatía lúpica.

Métodos: Se incluyeron 179 pacientes con lupus eritematoso sistémico y 82 con otras enfermedades reumáticas. La nefritis lúpica fue diagnosticada en 70 (39 %) de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos anti-C1q IgG se determinaron por ELISA. Las asociaciones se evaluaron por análisis de regresión logística.

Resultados: La prevalencia de anti-C1q fue de 37 % (66/179) en los pacientes con lupus eritematoso sistémico y de 9 % (7/82) en controles (OR = 6,3; IC 95 % 2,8-14,1; $p < 0,001$). El anti-C1q fue asociado con proteinuria (OR = 2,6; IC 95 % 1,2-6,0; $p < 0,022$); eritrosedimentación elevada (OR = 3,2; IC 95 % 1,5-6,7; $p < 0,003$) y anti-DNA_{dc} (OR = 3,9; IC 95 % 1,7-9,1; $p < 0,002$). En el modelo de regresión logística ajustado para demografía y anti-DNA_{dc}, aunque la OR del anti-C1q para la nefritis fue 2 veces más alta que en ausencia del anti-C1q, solo se aproximó a la significación estadística. La positividad simultánea de anti-C1q y anti-DNA_{dc} estuvo asociada a la nefritis lúpica (OR = 4,3; IC 95 % 1,9-9,5; $p < 0,001$).

Conclusiones: El anti-C1q se presentó con mayor frecuencia en pacientes con lupus eritematoso sistémico que en los controles. El anti-C1q combinado con anti-DNA_{dc} resultó fuertemente asociado a la nefritis lúpica.

Palabras clave: anti-C1q; anti-DNA_{dc}; nefritis lúpica; lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

Introducción: Anti-C1q autoantibodies have been proposed as useful marker in systemic lupus erythematosus due to their association with lupus nephritis.

Objective: To determine the prevalence of anti-C1q in patients with systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases to evaluate the association with lupus nephropathy.

Methods: One hundred seventy-nine patients with systemic lupus erythematosus and 82 with other rheumatic diseases were included. Lupus nephritis was diagnosed in 70 (39%) of patients with systemic lupus erythematosus. Anti-C1q IgG antibodies were determined by ELISA. Associations were evaluated by logistic regression analysis.

Results: The prevalence of anti-C1q was 37% (66/179) in patients with systemic lupus erythematosus and 9% (7/82) in controls (OR = 6.3; 95% CI 2.8-14). .1; $p < 0.001$). Anti-C1q was associated with proteinuria (OR = 2.6; 95% CI 1.2-6.0; $p < 0.022$); elevated erythrocyte sedimentation rate (OR = 3.2; 95% CI 1.5-6.7; $p < 0.003$) and anti-dsDNA (OR = 3.9; 95% CI 1.7-9.1; $p < 0.002$). In the logistic regression model adjusted for demographics and anti-dsDNA, although the OR of anti-C1q for nephritis was 2-fold higher than in the absence of anti-C1q, it only approached statistical significance. Simultaneous positivity of anti-C1q and anti-dsDNA was associated with lupus nephritis (OR = 4.3; 95% CI 1.9-9.5; $p < 0.001$).

Conclusions: Anti-C1q occurred more frequently in patients with systemic lupus erythematosus than in controls. Anti-C1q combined with anti-dsDNA was strongly associated with lupus nephritis.

Keywords: anti-C1q; anti-dsDNA; lupus nephritis; systemic lupus erythematosus.

Recibido: 10/03/2023

Aceptado: 03/10/2023

Introducción

El C1q, es la molécula de reconocimiento de la vía clásica del complemento, se desempeña como autoantígeno en varias enfermedades autoinmunes, más notablemente en el lupus eritematoso sistémico (LES).⁽¹⁾ El C1q junto con el C1s y C1r forman las tres subunidades del primer componente del complemento, el C1.

El complejo molecular C1 es el gatillo de activación de la vía clásica del complemento, generadora de efectos inflamatorios y antiinflamatorios. La molécula de C1q es una glicoproteína de 460 kDa con una estructura exquisita semejante a un ramo de tulipanes, con seis cabezas globulares, cada una hecha de tres cadenas polipeptídicas A, B y C. Cada cabeza está unida a la región central por un tallo de colágeno de triple hélice. La molécula de C1q se sintetiza por los monocitos/macrófagos y una vez secretada, puede unirse a los anticuerpos que recubren a los microorganismos.

Este evento desencadena la activación de la vía clásica del complemento que amplifica las respuestas innatas y adaptativas frente a los agentes infecciosos. El C1q es una proteína multifuncional que se une a los inmunocomplejos depositados en tejidos, incluyendo el riñón, lo que facilita su solubilización y eliminación.

El C1q también promueve la eliminación de los restos celulares apoptóticos. Estas funciones de aclaramiento del C1q parecen ser fundamentales en la prevención de la inflamación crónica y autoinmunidad.⁽²⁾

Los autoanticuerpos anti-C1q aparecen probablemente por los cambios conformacionales en la estructura del C1q al unirse a los inmunocomplejos, exponiendo neoepitopos evocadores de respuesta inmune, y por las modificaciones postsintéticas asociadas a la presencia de radicales libres.⁽³⁾ El enlace del anticuerpo anti-C1q puede interferir con las biofunciones de limpieza antiinflamatorias del C1q.⁽⁴⁾

El LES es una enfermedad autoinmune con un amplio espectro de presentación clínica y una tasa de mortalidad que supera en 2,6 veces a la de los individuos de la misma edad y sexo de la población general. Aproximadamente el 60 % de los pacientes con LES avanzan hacia la afectación renal, conocida como nefritis lúpica.⁽⁵⁾

La importancia de la nefritis lúpica radica en el gran número de pacientes afectados y su potencial para determinar directamente el pronóstico del paciente. La nefritis lúpica es la causa líder de mortalidad en los pacientes con LES y su manejo clínico representa una significativa carga económica y social. Lamentablemente, el diagnóstico y el seguimiento clínico del LES y de la nefritis lúpica aún es subóptimo.⁽⁶⁾

Se impone la necesidad de optimizar el diagnóstico temprano del LES y de la nefritis lúpica para evitar una evolución desfavorable, la terapia de reemplazo y la mortalidad. Las manifestaciones clínicas tempranas de la nefritis lúpica pueden ser discretas o ausentes y se detectan generalmente por exámenes complementarios. Aunque ampliamente usados en la práctica clínica, su exactitud es limitada.

El estándar de oro actual para el diagnóstico de la nefritis lúpica es la biopsia renal, procedimiento invasivo, no desprovisto de riesgo.⁽⁷⁾ Sin embargo, hasta la fecha, la literatura disponible no permite afirmar que la omisión de la biopsia renal en la rutina diagnóstica trae más ventajas que inconvenientes.⁽⁸⁾

La utilización del suero para una biopsia líquida es mínimamente invasiva; por lo tanto, los biomarcadores séricos anuncian gran potencial en el diagnóstico y manejo clínico de los pacientes con LES. Los marcadores séricos que puedan predecir la nefritis lúpica antes que se alcancen las cifras umbrales de alarma clínica de la proteinuria, función renal y sedimento urinario proporcionarían una herramienta diagnóstica de enorme valor⁽⁹⁾.

Los autoanticuerpos presentes en la circulación de pacientes con LES han sido cantera indispensable en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y de seguimiento clínico del LES desde hace varias décadas.

De las especificidades de los autoanticuerpos que han exhibido importancia patogénica en el LES, sobresalen los anticuerpos dirigidos al ácido desoxirribonucleico de doble cadena (DNAdc) como criterio prominente para la clasificación del LES y la nefritis lúpica.⁽¹⁰⁾ Además, de los anti-DNAdc, los anticuerpos anti-C1q están siendo explorados como un medio no invasivo para detectar la afectación renal en el LES.^(11,12,13)

Los anticuerpos anti-C1q en concentraciones superiores que las séricas se han encontrado en la membrana basal glomerular de pacientes con nefritis lúpica proliferativa, que sugiere su función en la patogénesis de la nefritis lúpica.⁽¹⁴⁾

Aunque la mayoría de las publicaciones coinciden en la utilidad del anti-C1q como marcador serológico adicional para evaluar la afectación renal, otras investigaciones han revelado que el anti-C1q es de poca utilidad para predecir la enfermedad renal⁽¹⁵⁾ o que la positividad para el anti-C1q se correlaciona con la actividad de la enfermedad del LES, pero no es un indicador específico de la nefritis lúpica.⁽¹⁶⁾ Estas diferencias han resultado en la falta de confianza en la medición del anti-C1q en el terreno clínico y hasta la fecha el anti-C1q, aún no es utilizado como una prueba diagnóstica de nefritis lúpica.

Esta investigación tuvo el objetivo de determinar la prevalencia de anti-C1q en los pacientes cubanos con LES y otras enfermedades reumáticas y evaluar la asociación del anti-C1q con la afectación renal en los pacientes con LES. Dada la observada importancia patogénica de los anticuerpos anti-C1q en el LES.

Métodos

Se realizó de un estudio transversal retrospectivo, dirigido al análisis de la presencia de los anticuerpos anti-C1q y la afectación renal de pacientes adultos con diagnóstico de LES en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” del Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP). Todos los procedimientos efectuados fueron realizados con fines diagnósticos en correspondencia con los estándares éticos de la Comisión Científica del HCQHA. Los métodos se desarrollaron según los procedimientos operativos aprobados.

Se incluyeron los pacientes consecutivos con LES con resultados de indicaciones médicas de pruebas de laboratorio correspondientes a su seguimiento clínico, remitidos por el Servicio de Reumatología del hospital en estudio en el período comprendido de enero de 2019 hasta noviembre de 2020.

En cuanto a los criterios de inclusión se tuvieron presente un mínimo de cuatro criterios para el diagnóstico del LES,⁽¹⁷⁾ la ausencia de diagnóstico adicional de otra enfermedad del tejido conectivo e independencia del *status* hospitalario (ambulatorios o internos). Los indicadores demográficos considerados fueron la edad, el sexo, el color de piel clasificado en blanco y no blanco, y el tiempo de evolución de la enfermedad a partir de la fecha del diagnóstico del LES.

Como indicador clínico se consideró la presencia de afectación renal o nefritis lúpica. El diagnóstico de nefritis lúpica fue definido por los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)⁽¹⁸⁾ considerando: la histopatología de nefritis lúpica evidenciada en biopsia o proteinuria persistente $\geq 0,5$ g/24 h con una de las siguientes alteraciones: creatinina sérica $\geq 123,7$ $\mu\text{mol/l}$, tasa de filtrado glomerular estimada ≤ 60 ml/min/1,73 m², recuento de eritrocitos o leucocitos ≥ 10 células por campo de alto poder, y ≥ 3 cilindros granulares o celulares por campo de alto poder.

Los indicadores de laboratorio incluidos fueron el sedimento urinario, cifras de proteinuria de 24 h, la creatinina sérica, velocidad de eritrosedimentación (VSG) y la presencia de anticuerpos anti-DNA_{dc} de clase IgG séricos. Como grupo control se incluyeron pacientes con diagnósticos de enfermedades reumáticas autoinmunes distintas del LES (OR_{reum}) del Servicio de Reumatología del hospital en estudio.

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se obtuvieron de la historia clínica física y del registro médico electrónico hospitalario de los pacientes (*software* GALEN Clínicas[®]) y fueron revisados por los reumatólogos experimentados. Cuando los resultados de laboratorio no estaban disponibles en la fecha exacta de la determinación del anti-C1q, se aceptaron como concurrentes los de dentro de 15 días, respecto a los de anti-C1q.

Métodos de laboratorio

Las determinaciones de autoanticuerpos se realizaron por el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) con el empleo de *kits* comercialmente disponibles (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Alemania). El C1q humano altamente purificado sobre la fase sólida fue utilizado para la detección de los anticuerpos anti-C1q de isotipo IgG en el suero problema.

Los anticuerpos anti-DNA_{dc} de isotipo IgG fueron detectados sobre el DNA de doble cadena recombinante humano. Se consideraron como muestras positivas de anti-C1q las de valores mayores o iguales a 10 unidades/mL (U/ml); y positivas de anti-DNA_{dc} las de valores mayores o iguales a 20 U/mL, según recomendación del fabricante. Todas las determinaciones de laboratorio se realizaron en el Servicio de Laboratorio Clínico del hospital en estudio.

Análisis estadístico

Se utilizó el *software* estadístico *Statistical Package Social Science* (SPSS) versión 20.0 para el análisis de los datos. La estadística descriptiva se expresó como media, desviación estándar, mediana, amplitud intercuartil (AI) y rango mínimo-máximo para las variables continuas y como frecuencia y porcentaje para las variables categóricas. Los datos cualitativos fueron analizados con la prueba ji-cuadrado o exacta de Fisher y los cuantitativos por la prueba t-*Student*. En los pacientes con LES se calcularon las *Odds Ratio* (OR, razón de productos cruzados) de los indicadores de laboratorio de la función renal se usó la regresión logística múltiple ajustada para la edad, el sexo y el color de piel, con el propósito de cuantificar su grado de asociación con el anti-C1q.

Las OR de la afectación renal fueron calculadas en un modelo de regresión logística múltiple, ajustado para las variables demográficas y la presencia de los anticuerpos. Otro modelo de regresión logística múltiple ajustado para variables demográficas fue aplicado para estimar las OR de la afectación renal, según las combinaciones de anti-C1q y anti-DNA_{dc}. La significación estadística fue definida como $p < 0,05$ calculado bilateralmente (*2-tailed*).

Aspectos éticos

Se respetó la confidencialidad de los datos de los pacientes y la fidelidad de los resultados encontrados, los cuales se utilizaron con fines estrictamente científicos y solo serán divulgados en eventos o publicaciones médicas.

Se procedió según los principios éticos de respeto a las personas, beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, descritos en la Declaración de Helsinki⁽¹⁹⁾ del año 2013, para el desarrollo de investigaciones en los seres humanos.

Resultados

La información clínica y de laboratorio fue obtenida de 179 pacientes con LES y 82 pacientes con OReum. Las características demográficas de los pacientes con LES y OReum guardaron

similitud en la edad y en la proporción de sexo y color de piel. El tiempo de evolución del LES fue de $8,5 \pm 7,4$ años, 85 (47,5 %) pacientes tenían menos de 5 años de evolución del LES. La NL estuvo presente en 70 (39,1 %) de los pacientes con LES. Sesenta (33,5 %) de los 179 pacientes con LES tenían una NL confirmada por biopsia. Ninguno de los controles presentaba afectación renal (0/82) (tabla 1).

Tabla 1- Características demográficas de la población estudiada

| | n | Edad - años | | Mujeres n (%) | Color de la piel n Blanco/no blanco |
|----------|-----|--------------------|---------------|-------------------|---|
| | | Media/DE | Mínimo-máximo | | |
| LES | 179 | 39,7/12,7 | 18-77 | 153 (85,5) | 115/64 |
| OReum | 82 | 37,5/12,9 | 18-67 | 67 (81,7) | 48/34 |
| <i>p</i> | | 0,188 ^a | | 0,55 ^b | 0,46 ^b |

LES: lupus eritematoso sistémico. OReum: otras enfermedades reumáticas. DE: desviación estándar. Los valores representan la media de la edad y la proporción del sexo y color de piel.^a: prueba T de Student; ^b: prueba de χ^2 .

Prevalencia del anti-C1q según el diagnóstico

La prevalencia de los anticuerpos anti-C1q fue de 37 % (66/179) en los pacientes con LES y de 9 % (7/82) en pacientes con otras enfermedades reumáticas (OR = 6,3, IC95 % 2,8-14,1, $p < 0,001$). La frecuencia del anti-C1q en los controles reumáticos fue de 14 % (4/28) en la conectivopatía indiferenciada, 10 % (1/10) en el lupus cutáneo crónico, 8 % (1/12) en la artritis reumatoide, 7 % (1/14) en la artritis indiferenciada y 0 % (0/8) en síndrome de Sjögren, (0/3) en esclerodermia, (0/2) en dermatomiositis y (0/5) en vasculitis.

Anti-C1q y las características demográficas en pacientes con LES

Los anticuerpos anti-C1q fueron más frecuentes en pacientes mestizos respecto a los de piel blanca, y en los hombres respecto a las mujeres, pero esas diferencias no fueron significativas estadísticamente. Los anti-C1q fueron más comunes en individuos más jóvenes con LES, se usó un valor de corte de 35 años de edad (47,8 vs 30,0 %) (tabla 2).

Tabla 2- Asociación entre las características demográficas y el anti-C1q en pacientes con LES: porcentajes de pacientes con C1q por las variables demográficas

| Demográficos | Porcentajes de anti-C1q | <i>p</i> |
|----------------------|-------------------------|----------|
| Color de piel | | |
| Blanco | 33,9 (39/115) | 0,348 |
| No blanco | 42,2 (27/64) | |
| Sexo | | |
| Mujeres | 34,0 (52/153) | 0,085 |
| Hombres | 53,9 (14/26) | |
| Edad (años) | | |
| < 35 | 47,8 (33/69) | 0,025 |
| ≥ 35 | 30,0 (33/110) | |

Anti-C1q y las alteraciones de laboratorio en pacientes con LES

La sensibilidad de los anticuerpos anti-C1q para la clasificación del LES fue del 37 % y la especificidad del 92 %. Se encontró asociación significativa entre varias alteraciones de laboratorio propias de los pacientes con LES y la presencia del anti-C1q.

En el análisis univariado las variables de laboratorio que se asociaron a los anticuerpos anti-C1q fueron la proteinuria de 24 h (OR = 6,4, IC95 % 3,2-12,9; $p < 0,001$), la hematuria (OR=4,5, IC95 % 2,2-9,3; $p < 0,001$), el sedimento urinario activo (OR = 5,6; IC95 % 2,9-11,0; $p < 0,001$); la VSG elevada (OR = 5,2; IC95 % 2,7-10,0; $p < 0,001$) y la presencia de los anticuerpos anti-DNAdc (OR = 7,0, IC95 % 3,4-14,7; $p < 0,001$).

Se realizó además un análisis de regresión logística multivariado con ajuste para la edad, sexo y color de piel, que definió a la proteinuria de 24 h, la VSG y la presencia de anti-DNAdc como las variables independientes con asociación significativa con los anticuerpos anti-C1q (tabla 3).

Tabla 3- Asociación entre las alteraciones de laboratorio y los anticuerpos anti-C1q en el análisis de regresión logística multivariado*. Porcentajes de pacientes con LES con varias alteraciones de laboratorio según la presencia del anti-C1q

| Parámetro de laboratorio | Anti-C1q positivo (%) | Anti-C1q negativo (%) | Odds Ratios (CI95 %) | p |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------|
| Proteinuria 24h | 53,0 | 15,0 | 2,6 (1,2-6,0) | 0,022 |
| VSG elevada | 68,2 | 29,2 | 3,2 (1,5-6,7) | 0,003 |
| Anti-DNAdc | 83,3 | 41,6 | 3,9 (1,7- 9,1) | 0,002 |

*Ajustado para la edad, sexo y color de piel. VSG: velocidad de eritrosedimentación globular.

Anti-C1q y la nefritis lúpica

La sensibilidad de los anti-C1q para la afectación renal fue del 51,4 % y la especificidad del 72,5 %. La prevalencia del anti-C1q en la afectación renal del LES fue del 51,4 % en comparación con la de 27,5 % en los pacientes con LES sin afectación renal (OR = 2,8; IC95 % 1,5-5,2; $p = 0,002$). Los anticuerpos anti-DNAdc también mostraron asociación con el compromiso renal, éstos se presentaron en el 71,4 % de los pacientes con nefritis lúpica y en el 47,7 % de los pacientes sin afectación renal (OR = 2,7; IC95 % 1,5-5,2; $p = 0,003$).

Se aplicó un modelo de regresión logística a todos los pacientes con LES (n = 179) para estimar la contribución independiente de las características demográficas y serológicas a las OR de la afectación renal (n = 70). Las OR de la nefritis lúpica en presencia del anti-C1q fueron 2 veces más altas que en ausencia del anti-C1q, después del ajuste para edad, sexo, color de piel y anticuerpos anti-DNAdc.

En el mismo modelo, en presencia de los anticuerpos anti-DNAdc, las OR de la nefritis lúpica fueron independientemente más altas 2,2 veces que en ausencia de anti-DNAdc (tabla 4).

Tabla 4 - Asociación de los anticuerpos con la nefritis lúpica en el modelo de regresión logística multivariado^a. Porcentajes de pacientes con LES positivos de anticuerpos en presencia y ausencia de la nefritis lúpica

| Anticuerpo | Con nefritis lúpica (%) | Sin nefritis lúpica (%) | Odds ratios (IC95 %) | <i>p</i> |
|------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------|
| Anti-C1q | 51,4 | 27,5 | 2,0 (1,0-4,0) | 0,055 |
| Anti-DNAc | 71,4 | 47,7 | 2,2 (1,1-4,4) | 0,032 |

^aAjustada para edad, sexo, color de piel y anticuerpos.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para estimar las OR de la afectación renal, se usaron las combinaciones de los resultados de los anticuerpos anti-C1q y anti-DNAc y ajustado para la edad, sexo y color de piel. Las odds de la nefritis lúpica fueron 4 veces más altas para los pacientes con presencia concurrente de anti-C1q y anti-DNAc comparados con los negativos de ambos anticuerpos (tabla 5).

Tabla 5 - Asociación de los distintos patrones de anticuerpos con la nefritis lúpica en el modelo de regresión logística multivariado^a

| Patrones serológicos | | n (179) | Nefritis lúpica (OR) | IC 95,% | <i>p</i> |
|-----------------------|-----------|---------|----------------------|----------|----------|
| Anti-C1q | Anti-DNAc | | | | |
| Negativo ^b | Negativo | 66 | 1,0 | | |
| Positivo | Negativo | 11 | 1,6 | 0,4-6,4 | 0,491 |
| Negativo | Positivo | 47 | 2,0 | 0,9- 4,5 | 0,097 |
| Positivo | Positivo | 55 | 4,3 | 1,9- 9,5 | 0,000 |

^aAjustada para edad, sexo, color de piel y anticuerpos.

^b: grupo de referencia.

Discusión

La identificación de un biomarcador único clínicamente útil para el LES y nefritis lúpica continúa siendo un reto, debido a la naturaleza heterogénea del LES, con una patogénesis multifactorial que puede involucrar varias vías moleculares o de señales en diferentes pacientes. La identificación de biomarcadores en forma combinada o en paneles de biomarcadores, válidos para optimizar el manejo clínico de pacientes con LES es la consigna de la actualidad.⁽²⁰⁾

Estudios previos habían demostrado asociación de los anticuerpos anti-C1q con el LES y con la nefritis lúpica.^(21,22,23,24) Este trabajo confirmó esta asociación en la población cubana mediante el análisis de 179 pacientes con LES y 82 controles con otras enfermedades reumatológicas. También se demostró que los anticuerpos anti-C1q son un marcador útil de la afectación renal del LES.

La sensibilidad del anti-C1q en los pacientes con LES en este estudio resultó de 37 %. Esta cifra está comprendida en el rango de sensibilidades del anti-C1q descrita en el LES, que se mueve desde el 28 hasta 60 %.⁽²⁵⁾ No obstante, ser considerados como poco sensibles y poco específicos, los anti-C1q mostraron alta especificidad para el LES en este estudio.

Los anticuerpos anti-C1q estuvieron presentes solo en el 9 % de pacientes con enfermedades reumáticas distintas del LES y se distribuyeron entre la conectivopatía indiferenciada, el lupus cutáneo crónico, la artritis reumatoide y la artritis indiferenciada. Los anticuerpos anti-C1q

han sido descritos en varias condiciones reumatológicas fuera del LES, pero con prevalencias inferiores.

Al igual que en este trabajo, los anti-C1q se han detectado previamente en la conectivopatía indiferenciada (15 %), el lupus cutáneo crónico (15 %), la artritis reumatoide (19 %).⁽²¹⁾ Los anti-C1q se han observado también en el síndrome de Sjögren, esclerodermia, dermatomiositis y vasculitis,⁽²¹⁾ pero los pacientes con estos diagnósticos representaron una proporción muy pequeña en este estudio.

Este estudio mostró un notable valor diagnóstico de los anticuerpos anti-C1q dado por su alta especificidad del 92 %. En consideración a que las pruebas de baja especificidad pueden conducir a errores diagnósticos, los criterios más recientes de clasificación del LES han establecido como definición de la presencia de los anticuerpos anti-DNAc los resultados positivos en pruebas con al menos 90 % de especificidad frente a controles relevantes.⁽²⁶⁾

Solo ese nivel de especificidad permite clasificar un resultado positivo de anti-DNAc como criterio diagnóstico de LES. Un valor de especificidad superior al 90 % permite discriminar la enfermedad en cuestión. Son pocos los estudios que han demostrado elevada especificidad de los anti-C1q para el LES de adultos frente a controles relevantes. Una especificidad del 100 % de los anti-C1q para el LES fue alcanzada con un ELISA automatizado frente a controles sanos.⁽²⁷⁾

El efecto del sexo, la etnicidad y la edad han sido examinados en la expresión de los autoanticuerpos tanto en sujetos sanos como en pacientes con enfermedades autoinmunes.^(28,29) En este trabajo los anticuerpos anti-C1q resultaron más frecuentes en pacientes mestizos frente a los de piel blanca, y en hombres respecto a las mujeres, pero esas diferencias no fueron significativas, consistente con estudios previos.^(21,30)

Sin embargo, la evaluación de las diferencias vinculadas a los grupos étnicos requiere una muestra poblacional mayor. Cabe mencionar como ejemplo de la insuficiencia de datos poblacionales que solo tres de los 31 estudios de diversos países incluidos en un metaanálisis fueron de América Latina, en particular de Brasil.⁽³⁾

Este estudio se encontró que los anticuerpos anti-C1q son más frecuentes en pacientes con LES más jóvenes tomando como umbral de edad los 35 años, esta diferencia alcanzó significación estadística. Es bien conocida la asociación del LES juvenil con la deficiencia del C1q.⁽³¹⁾ *Kabeerdoss*⁽³²⁾ y *Orbai*,⁽²²⁾ también encontraron niveles elevados de los anticuerpos anti-C1q en pacientes con LES de edades por debajo de 30 años.

La noción de que los anti-C1q son más comunes en el LES de comienzo temprano, sugiere que estos anticuerpos puedan desempeñar una función patogénico en la enfermedad.

Los anticuerpos anti-C1q mostraron asociación con la presencia de nefritis lúpica y también con los biomarcadores de afectación renal como proteinuria, hematuria, sedimento urinario activo, y eritrosedimentación elevada en el análisis univariado. Estudios anteriores también habían mostrado la asociación entre los anti-C1q y proteinuria,^(21,33,34,35) sedimento urinario activo^(22,35) y eritrosedimentación elevada.^(22,36)

El análisis multivariado ajustado para las variables relevantes ha demostrado que el anti-C1q está asociado fuertemente a la proteinuria, la eritrosedimentación elevada y los anticuerpos anti-DNAc en los pacientes con LES. Esas tres variables son consideradas como marcadores tradicionales de afectación renal y actividad de la enfermedad en el LES.^(10,37)

La presencia de proteinuria es uno de los criterios que determina la indicación de la biopsia renal inicial. De los biomarcadores clásicos, la proteinuria representa el predictor más fuerte de lesión renal a largo plazo,⁽³⁸⁾ aunque puede no ser suficientemente sensible para detectar la nefritis temprana.⁽³⁹⁾

La asociación más fuerte de los anticuerpos anti-C1q en el análisis multivariado fue con la presencia de los anticuerpos anti-DNAc. Los anti-C1q y anti-DNAc han sido inseparables en otros análisis previos.^(21,22,32,35,40) El hallazgo de la asociación entre los anti-C1q y los anti-DNAc puede ser explicado sobre una base biológica convincente. Los anticuerpos anti-DNAc poseen propiedades nefritogénicas por su unión directa a las células mesangiales y epitelio de los túbulos renales proximales o indirectamente a los constituyentes de la membrana basal glomerular para inducir la cascada inflamatoria.⁽¹⁰⁾ El depósito de los anti-DNAc en diferentes estructuras renales induce la activación del sistema de complemento con la captación de las moléculas de C1q, interacción que estimula la producción de los anticuerpos anti-C1q.⁽³²⁾

Por otra parte, la presencia de los anticuerpos anti-C1q ocasiona un déficit funcional del C1q. Los anti-C1q al unir las moléculas de C1q impiden que el C1q desarrolle su función biológica de eliminación del material apoptótico, que contiene autoantígenos nucleares peligrosos.⁽⁴⁾ El defectuoso aclaramiento de los desperdicios apoptóticos que da lugar a una mayor exposición de los autoantígenos se ha propuesto como una hipótesis de la patogenia del LES y la escalada de los anticuerpos anti-DNAc.⁽⁴¹⁾ Entonces, los anticuerpos anti-DNAc y otras especificidades antinucleares pudieran surgir como consecuencia de la presencia de los anticuerpos anti-C1q que agota las moléculas de C1q libres disponibles para la eliminación de los autoantígenos nucleares.⁽²²⁾

Si bien es cierto que los anticuerpos anti-C1q pueden acelerar la producción de anti-DNAc, lo más probable es que los anticuerpos anti-DNAc sean los que estimulen la respuesta anti-C1q. Ha sido repetidamente afirmado que los autoanticuerpos aparecen antes de las manifestaciones clínicas del LES, y entre las primeras especificidades se señalan los anti-DNAc, los cuales se desarrollan cronológicamente antes de los anticuerpos anti-C1q.^(42,43)

Estas observaciones han sido confirmadas recientemente en un estudio que identificó un epítipo cruzado entre los anticuerpos anti-DNAc y los anti-C1q.⁽⁴⁴⁾ Estos datos han permitido suponer que los anti-DNAc de reacción cruzada con el C1q, pudieran ser los anticuerpos que involucren al C1q en la respuesta autoinmune, convirtiéndolo en un autoantígeno.

Probablemente, la unión cruzada de los anti-DNAc con el C1q introduce cambios conformacionales en la molécula del C1q, que conduce a la exposición de nuevos epítopes (neoepítopes) en las partes distantes de la molécula.⁽⁴⁵⁾ Pues los cambios conformacionales de la molécula del C1q inducidos por los anti-DNA puede ser uno de los argumentos que explica la estrecha asociación entre los anticuerpos anti-DNAc y los anti-C1q.

La prevalencia más alta del anti-C1q en este estudio se observó en pacientes con nefritis lúpica, del 51,4 %, y la especificidad respecto a los pacientes con LES sin nefritis resultó del 72,5 %. Estas proporciones se correspondieron con una significativa asociación del anti-C1q con la nefritis lúpica en el análisis univariado.

En el metaanálisis de *Yin* y otros⁽⁴⁶⁾ la sensibilidad promedio del anti-C1q fue del 58 % y la especificidad del 75 % para pacientes con nefritis lúpica frente a los pacientes con LES sin nefritis. En el análisis de *Orbai* y otros⁽²¹⁾ la prevalencia del anti-C1q en los pacientes con LES con nefritis lúpica fue del 45,5 %, mientras que *Braun* y otros⁽⁴⁷⁾ encontraron una prevalencia del 61,7 % en la nefritis lúpica diagnosticada por biopsia y *Sinico* y otros,⁽²²⁾ del 60 %.

Cuando se evaluó la contribución independiente del anti-C1q a la nefritis lúpica en el análisis multivariado ajustado para edad, sexo, color de piel y anti-DNAc, aunque la OR resultó 2 veces más alta que en ausencia del anti-C1q, en tanto la significación estadística fue limítrofe ($p = 0,055$). El análisis multivariado permitió demostrar que los anticuerpos anti-DNAc están más asociados al diagnóstico de la nefritis lúpica que los anti-C1q, pero con poca diferencia.

Independientemente uno del otro, tanto los anti-DNAc, como el anti-C1q fueron asociados con una OR dos veces más alta para la nefritis lúpica respecto a los negativos para cada anticuerpo.

En estudios previos ya se había observado el alto valor predictivo de los anticuerpos anti-DNAc para la nefritis lúpica y su forma activa en pacientes cubanos con LES.^(48,49) En el estudio multicéntrico internacional donde se analizaron varias especificidades de autoanticuerpos en pacientes con LES, los anti-DNAc también fueron los más asociados a la nefritis lúpica, y los anti-C1q, los segundos más asociados a la afectación renal.⁽²¹⁾

Aunque los anti-DNAc y anti-C1q de forma independiente mostraron asociación con la nefritis lúpica, la asociación más estrecha con la afectación renal se alcanzó con la presencia simultánea de ambos anticuerpos. La doble positividad de anti-DNAc y anti-C1q produjo una OR para la nefritis lúpica 4 veces más alta frente a los negativos de ambos anticuerpos. Como se vio en el modelo de regresión logística, los dos anticuerpos, anti-DNAc y anti-C1q, tienen una relación multiplicativa en incrementar la OR para la afectación renal de los pacientes con LES, después del ajuste para demografía.

Este trabajo ha demostrado que la combinación de los anticuerpos anti-C1q y anti-DNAc constituye un marcador poderoso de la nefritis lúpica. Aun cuando abundan los estudios que señalan a los anti-C1q como un marcador útil de la afectación renal del LES,⁽²⁵⁾ son varios los autores que han observado que el valor predictivo del anti-C1q es mayor en combinación con los anticuerpos anti-DNAc y/o con la hipocomplementemia.^(21,24,50,51,52)

Aunque los anticuerpos anti-C1q están presentes en un porcentaje significativo de los pacientes con LES y se ha descrito correlación entre los anti-C1q y la nefritis lúpica en varios estudios, el valor patogénico de los anticuerpos anti-C1q sigue siendo controvertido.^(16,52,53)

Los anticuerpos anti-C1q han sido detectados en un rango amplio de enfermedades autoinmunes distintas del LES y en particular, con una alta frecuencia y títulos elevados en la vasculitis urticarial hipocomplementémica.⁽⁵⁴⁾ La mayoría de estas enfermedades (vasculitis urticarial hipocomplementémica, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren) no se caracterizan por la afectación renal.

Estudios experimentales han aportado importantes evidencias para resolver las controversias sobre la función patogénico de los anti-C1q en la lesión renal.

La administración de anticuerpos monoclonales anti-C1q a ratones vírgenes resultó en depósitos glomerulares de C1q y anti-C1q, pero sin causar lesión renal franca. Sin embargo, la administración de anticuerpos anti-C1q al ratón pretratado con anticuerpos antimembrana basal glomerular fijadores del C1q (un modelo de glomerulonefritis por inmunocomplejos) resultó en un aumento sinérgico importante de la lesión renal.

Los autores concluyeron que los anticuerpos anti-C1q se depositan en el glomérulo conjuntamente con el C1q, pero solo inducen lesión renal franca en el contexto de una glomerulonefritis por inmunocomplejos.⁽⁵⁵⁾ Por tanto, el papel patogénico de los anti-C1q se ejerce solamente cuando estos reaccionan con su autoantígeno en presencia de inmunocomplejos.

Estos datos pudieran explicar porque los anticuerpos anti-C1q son patogénicos en el LES, en contraste a la vasculitis urticarial hipocomplementémica, donde la formación de inmunocomplejos no es característica. La presencia de los anti-C1q pudiera ser un mecanismo de amplificación de los eventos inflamatorios autoinmunes a nivel del tejido.⁽²²⁾

La nefritis lúpica se inicia en el glomérulo con el depósito de inmunocomplejos compuestos por anticuerpos anti-DNAc, lo que es seguido por la activación de la vía clásica del complemento, que suministra las moléculas del C1q, autoantígeno que enlaza los anticuerpos anti-C1q, los cuales exacerbaban el depósito glomerular de inmunoglobulinas. Por lo que la medición simultánea de ambos anticuerpos, anti-DNAc y anti-C1q, aumenta la eficiencia en estimar la afectación renal en pacientes con LES.

Una revisión reciente sobre biomarcadores noveles de nefritis lúpica que incluyó los tres metaanálisis realizados del anti-C1q hasta la fecha concluyó que el significado clínico del anti-C1q aún no está definido.⁽⁵⁶⁾

Los metaanálisis identificados coinciden en que la positividad y la negatividad para el anti-C1q no han permitido diferenciar a los pacientes. Una de las observaciones compartidas por los tres metaanálisis es la heterogeneidad de las técnicas de determinación del C1q de los estudios incluidos.⁽⁵⁶⁾

El metaanálisis de *Eggleton*,⁽³⁾ dirigido a evaluar la exactitud diagnóstica de los anticuerpos anti-C1q para identificar la nefritis lúpica en pacientes con LES, concluyó que la medición de los anticuerpos anti-C1q como marcador único no es útil para el diagnóstico. Sin embargo, los autores no descartan el uso de los anticuerpos anti-C1q para detectar y monitorear la enfermedad renal del LES, pero como parte de un panel de autoanticuerpos, como ya había sido recomendado con anterioridad.⁽¹⁰⁾

La no definida utilidad del anti-C1q podría atribuirse en parte a la falta de homogeneidad en los métodos de detección del anti-C1q, necesitados de mayor precisión y estandarización, obstáculos que han impedido la inclusión de los anticuerpos anti-C1q en los criterios de clasificación y manejo clínico del LES.⁽²⁵⁾

Se concluye en este estudio que se destaca la alta especificidad de los anticuerpos anti-C1q, por lo que pueden ser considerados como marcador confiable del diagnóstico del LES. Se confirmó la asociación significativa de los anticuerpos anti-C1q con la proteinuria de 24 h, la VSG elevada y la presencia de los anticuerpos anti-DNAc como variables independientes.

El anti-C1q en combinación con el anti-DNAc mostró la asociación más fuerte con la nefritis lúpica después del ajuste para variables demográficas y autoanticuerpos. La doble

positividad de los anticuerpos anti-C1q y anti-DNAc representó un biomarcador valioso de la afectación renal en pacientes con LES.

Referencias bibliográficas

1. Daha MR. Pathogenic role of auto-antibodies against complement components in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17(5):385-8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203308090018>
2. Thielens NM, Tedesco F, Bohlsion SS, Gaboriaud C, Tenner AJ. *C1q: A fresh look upon an old molecule*. *Mol Immunol*. 2017;89:73-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.05.025>
3. Eggleton P, Ukoumunne OC, Cottrell I, Khan A, Maqsood S, Thornes J, *et al*. Autoantibodies against C1q as a diagnostic measure of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):210. DOI: <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000210>
4. Mahler M, Van Schaarenburg R, Trouw L. Anti-C1q Autoantibodies, Novel Tests, and Clinical Consequences. *Front Immunol*. 2013;4:117. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00117>
5. Anders HJ, Saxena R, MH Zhao, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):7-25. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9>
6. Katz P, Nelson WW, Daly RP, Topf L, Connolly-Strong E, Reed ML. Patient-reported lupus flare symptoms are associated with worsened patient outcomes and increased economic burden. *J Managed Care Spec Pharm*. 2020;26(3):275-83. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.3.275>
7. Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):138-45. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03400412>
8. Haładyj E, Cervera R. Do we still need renal biopsy in lupus nephritis? *Reumatologia*. 2016;54(2):61-6. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2016.60214>
9. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(3):213-21. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
10. Qi S, Chen Q, Xu D, Xie N, Dai Y. Clinical application of protein biomarkers in lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27(10):1582-90. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203318773643>
11. Chi S, Yu Y, Shi J, Zhang Y, Yang J, Yang L, *et al*. Antibodies against C1q are a valuable serological marker for identification of systemic lupus erythematosus patients with active lupus nephritis. *Dis. Markers*. 2015;2015:450351. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/450351>
12. Fatemi A, Samadi G, Sayedbonakdar Z, Smiley A. Anti-C1q antibody in patients with lupus nephritic flare: 18-month follow-up and a nested case-control study. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):233-9. DOI: <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1074649>
13. Bock M, Heijnen I, Trendelenburg M. Anti-C1q antibodies as a follow-up marker in SLE patients. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123572. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123572>

14. Mannik M, Mark H, Wener MH. Deposition of antibodies to the collagen-like region of C1q in renal glomeruli of patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;40(8):1504-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780400819>
15. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, *et al*. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):234-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094508>
16. Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y, Okamoto Y, Kawamoto M, Gono T, *et al*. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(8):2436-44. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.30401>
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 1997;40(9):1725. DOI: <https://doi.org/10.1002/art-1780400928>
18. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, *et al*. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(6):797-808. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.21664>
19. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):1-95. DOI: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.281053>
20. Dörner T, Furie R. Novel Paradigms in Systemic Lupus Erythematosus. *The Lancet*. 2019;393(10188):2344-58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30546-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30546-X)
21. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, Nived O, Fang H, Alarcón GS, *et al*. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(1):42-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203314547791>
22. Sinico RA, Radice A, Ikehata M, Bianchi L, Gallelli B, Moroni G. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis: prevalence and clinical significance. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1050:193-200. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1313.020>
23. Zhang CQ, Ren L, Gao F, Mu FY, You YQ, Liu YH. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus disease activity and lupus nephritis in northeast of China. *Clin Rheumatol*. 2011;30:967-73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1698-1>
24. Yang X, Tan Y, Yu F, Zhao MH. Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3552-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs179>
25. Stojan G, Petri M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(8):873-7. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203316645205>
26. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, *et al*. European League against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>

27. Zivković V, Stanković A, Cvetković T, Mitić B, Kostić S, Nedović J, *et al.* Anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-C1q antibodies as disease activity markers in patients with systemic lupus erythematosus. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(7-8):431-6. DOI: <https://doi.org/10.2298/sarh1408431Z>
28. Pisetsky DS. Immune phenotypes in individuals positive for antinuclear antibodies: The impact of race and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1346-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.006>
29. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, *et al.* Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(6):1026-35. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41214>
30. Gargiulo Mde L, Gómez G, Khoury M, Collado MV, Suárez L, Álvarez C, *et al.* Association between the presence of anti-C1q antibodies and active nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicina (B Aires).* 2015 [acceso 12/02/2023];75(1):23-8. Disponible en: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/25637896/Association_between_the_presence_of_anti_C1q_antibodies_and_active_nephritis_in_patients_with_systemic_lupus_erythematosus
31. Al-Mayouf SM, Abanomi H, Eldali A. Impact of C1q deficiency on the severity and outcome of childhood systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2011;14(1):81-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2010.01574.x>
32. Kabeerdoss J, Gupta N, Pulukool S, Mohan H, Mahasampath G, Danda D. Anti-C1q antibody is associated with renal and cutaneous manifestations in Asian Indian patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):OC39-42. DOI: <https://doi.org/0.7860/JCDR/2017/22661.9545>
33. Moroni G, Quaglini S, Radice A, Trezzi B, Raffiotta F, Messa P, *et al.* The value of a panel of autoantibodies for predicting the activity of lupus nephritis at time of renal biopsy. *J Immunol Res.* 2015:106904. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/106904>
34. Moura CG, Lima I, Barbosa L, Athanzio D, Reis E, Reis M, *et al.* Anti-C1q antibodies: Association with nephritis and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal.* 2009;23(1):19-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.20280>
35. Radanova M, Vasilev V, Mihaylova G, Kosturkova M, Kishore U, Roumenina L. Autoantibodies against complement classical pathway components C1q, C1r, C1s and C1-Inh in patients with lupus nephritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9281. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169281>
36. Metwally IM, Eesa NN, Yacoub MH, Elsmann RM. Association of anti-nucleosome and anti C1q antibodies with lupus nephritis in an Egyptian cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Rheumatol.* 2019;59:10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0054-z>
37. Li Y, Fang X, Li QZ. Biomarker profiling for lupus nephritis. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2013;11:158-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2013.05.003>
38. Caster DJ, Merchant ML, Klein JB, Powell DW. Precision medicine in lupus nephritis: can biomarkers get us there? *Transl Res.* 2018;201:26-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.08.002>

39. Abdelati AA, Eshak NY, Donia HM, El-Girby AH. Urinary cellular profile as a biomarker for lupus nephritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27:e469-e476. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001553>
40. Emad G, Al-Barshomy SM. Anti-C1q antibodies in lupus nephritis and their correlation with the disease activity. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020;31(2):342-52. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.284008>
41. Wang X, Xia Y. Anti-double stranded DNA antibodies: origin, pathogenicity, and targeted therapies. *Front Immunol*. 2019;10:1667. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01667>
42. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, *et al*. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(6):1526-33. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021933>.
43. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R30. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar3258>
44. Franchin G, Son M, Kim SJ, Ben-Zvi I, Zhang J, Diamond B. Anti-DNA antibodies cross-react with C1q. *J Autoimmun*. 2013;44:34-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.06.002>
45. Todorova N, Rangelov M, Bogoeva V, Stoyanova V, Yordanova A, Nikolova G, *et al*. Anti-idiotypic scFv localizes an autoepitope in the globular domain of C1q. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8288. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22158288>
46. Yin Y, Wu X, Shan G, Zhang X: Diagnostic value of serum anti-C1q antibodies in patients with lupus nephritis: A metaanalysis. *Lupus*. 2012;21(10):1088-97. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203312451202>
47. Braun A, Sis J, Max R, Fiehn C, Zeier M, Andrassy K. Anti-chromatin and anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus compared to other systemic autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(4):291-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/03009740701218717>
48. Kokuina E, Estévez del Toro M, Gutiérrez Rojas A, Ortiz Labrada A, Sánchez Bruzón Y, Pérez Campos D, *et al*. Identificación de predictores serológicos de recaída en pacientes con lupus eritematoso sistémico: estudio prospectivo de 12 meses. *Rev Cuban Med*. 2016 [acceso 12/02/2023];55(1). Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=csi_arttext&pid=S0034-75232016000100004
49. Estévez Del Toro M, Varela Ceballos I, Chico Capote A, Kokuina E, Sánchez Bruzón Y, Casas Figueredo N. Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin. (Engl Ed)*. 2022;18(9):513-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.08.003>
50. Gargiulo MLÁ, Khoury M, Gómez G, Grimaudo S, Suárez L, Collado MV, *et al*. [Cut-off values of immunological tests to identify patients at high risk of severe lupus nephritis.](#) *Medicina (B Aires)*. 2018;78(5):329-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.gov/30285925/>
51. Jia Y, Zhao L, Wang C, Shang J, Miao Y, Dong Y, *et al*. Anti-double-stranded DNA isotypes and anti-C1q antibody improve the diagnostic specificity of systemic lupus erythematosus. *Dis Markers*. 2018;2018:4528547. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4528547>

52. Kianmehr N, Khoshmirsafa M, Shekarabi M, Falak R, Haghighi A, Masoodian M, *et al.* [High frequency of concurrent anti-C1q and anti-dsDNA but not anti-C3b antibodies in patients with Lupus Nephritis.](#) J Immunoassay Immunochem. 2021;42(36):406-23. DOI: <https://doi.org/10.1080/15321819.2021.1895215>
53. Bigler C, Hopfer H, Danner D, Schaller M, Mihatsch MJ, Trendelenburg M. Anti- C1q Autoantibodies Do Not Correlate with the Occurrence or Severity of Experimental Lupus Nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(4):1220-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq558>
54. Wisnieski JJ, Naff GB. Serum IgG antibodies to C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Arthritis & Rheumatism. 1989;32(9):1119-27. DOI: <https://doi.org/10.1002/anr.1780320910>
55. Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, Duijs JM, Bajema IM, Prins FA, *et al.* Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q containing immune complexes. J Clin Invest. 2004;114(5):679-88. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI21075>
56. Guimarães JAR, Furtado SdC, Dos Santos AC, Mori B, Marques JF. Diagnostic test accuracy of novel biomarkers for lupus nephritis-An overview of systematic reviews. PLoS One. 2022;17(10):e0275016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275016>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Elena Kokuina.

Curación de datos: Elena Kokuina, Wilmer Luis Florián San Juan, Araceli Chico Capote, Yeniset Sánchez Bruzón, Miguel Estévez del Toro.

Análisis formal: Elena Kokuina, Teddy Osmin Tamargo Barbeito.

Investigación: Elena Kokuina, Wilmer Luis Florián San Juan.

Metodología: Elena Kokuina, Wilmer Luis Florián San Juan.

Administración del proyecto: Elena Kokuina, Wilmer Luis Florián San Juan.

Recursos: Elena Kokuina.

Software: Teddy Osmin Tamargo Barbeito.

Supervisión: Elena Kokuina, Wilmer Luis Florián San Juan.

Validación: Elena Kokuina, Araceli Chico Capote, Yeniset Sánchez Bruzón, Miguel Estévez del Toro.

Visualización: Elena Kokuina.

Redacción del borrador original: Elena Kokuina, Wilmer Luis Florián San Juan.

Redacción, revisión y edición: Elena Kokuina, Araceli Chico Capote, Yeniset Sánchez Bruzón, Miguel Estévez del Toro, Teddy Osmin Tamargo Barbeito.