

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Anticuerpos antinucleares específicos y afectaciones orgánicas en 180 pacientes con lupus eritematoso sistémico

Specific antinuclear antibodies and clinical features in 180 patients with systemic lupus erythematosus

Elena Kokuina ^I, Miguel Estévez del Toro ^{II}, Ángela Gutiérrez ^{III}, Alfredo Ortiz ^{IV}, Yeniset Sánchez ^{IV}, Dionisio Pérez Campos ^V

^I Especialista de 2do Grado en inmunología clínica. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeira, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^{II} Dr. C. Especialista de 2do Grado en reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeira, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de 2do Grado en bioestadística. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeira, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^{VI} Especialista de 1er Grado en reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeira, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^V Especialista de 2do Grado en reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeira, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: el estudio está dirigido a determinar la presencia de varias especificidades antinucleares y su asociación con las afectaciones orgánicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Métodos: se obtuvieron los datos clínicos presentes en los 12 meses anteriores de 180 pacientes consecutivos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Se determinaron los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anti-nucleosoma, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La y anti-Topo 1 por ELISA. Las asociaciones con las afectaciones orgánicas fueron evaluadas por las pruebas de chi-cuadrado y Fisher.

Resultados: los anticuerpos de mayor prevalencia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico fueron los anti-Nuc (75.0 %). Las asociaciones más fuertes resultaron las de los anti-Nuc con la afectación neurológica ($p < 0.001$) y articular ($p < 0.001$); de los anti-ADNdc con citopenias ($p < 0.001$); y de los anti-Sm y anti-RNP con la afectación neurológica ($p < 0.001$). La asociación más significativa con la nefritis lúpica fue la del C4 sérico bajo ($p < 0.001$). Las citopenias fueron la afectación clínica asociada a la presencia de mayor variedad de anticuerpos (anti-Nuc, anti-ADNdc, anti-Sm, anti-RNP y anti-Topo 1), mientras que la afectación mucocutánea no se asoció a ningún marcador serológico.

Conclusión: los anticuerpos anti-Nuc, anti-ADNdc, anti-Sm y anti-RNP mostraron fuertes asociaciones con distintas afectaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico. Estos datos proporcionan información clínica de utilidad para el seguimiento de los pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave: autoanticuerpos, afectación clínica, cubanos, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

Objective: to determine the prevalence of the most frequent antinuclear antibody reactivity's and their associations with clinical features in Cuban patients with systemic lupus erythematosus.

Methods: clinical data present during the last year were obtained from 180 consecutive patients with systemic erythematosus lupus. Serum samples were screened for seven autoantibodies (anti-double stranded DNA, anti-nucleosome, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, and anti-topoisomerase 1 by ELISA. To determine associations between autoantibodies and clinical features, x² or Fisher's exact tests were used.

Results: the Anti-Nuc antibodies were the most frequent in systemic erythematosus lupus patients (75.0 %). The anti-Nuc antibodies were strongly associated with neurological ($p < 0.001$) and joint involvement ($p < 0.001$), the anti-dsDNA with cytopenia, and the anti-Sm and anti-RNP with neurological involvement ($p < 0.001$). The most associated marker with renal involvement was low serum C4 ($p < 0.001$). Cytopenia was associated with several distinct autoantibody specificities (anti-Nuc, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP and anti-Topo 1), while no association was detected between mucocutaneous lesions and the presence of serological markers.

Conclusion: anti-Nuc, anti-dsDNA, anti-Sm and anti-RNP antibodies were strongly associated with several clinical features in systemic lupus erythematosus patients. These findings offer meaningful information to improve the clinical management of Cuban patients with systemic erythematosus lupus.

Keywords: autoantibodies, clinical features, Cubans people, systemic lupus erythematosus.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria compleja que se caracteriza por la producción de diversas especificidades de autoanticuerpos anti-nucleares.¹ Los anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico de doble cadena (ADNdc) y anti-Sm (Smith) forman parte los criterios establecidos y renovados de la clasificación del LES,^{2,3} mientras que otras especificidades anti-nucleares como los anti-nucleosoma (Nuc), anti-RNP (ribonucleoproteína), anti-Ro, anti-La y anti-topoisomerasa 1 (topo 1) también integran con frecuencia el perfil serológico de los pacientes con LES. La presencia de estos autoanticuerpos se ha asociado con diversas manifestaciones y presentaciones clínicas del LES, entre las cuales sobresale la estrecha asociación entre los anticuerpos anti-ADNdc y la nefritis lúpica.⁴ Aunque se han comunicado otras asociaciones entre las especificidades anti-nucleares y las manifestaciones clínicas del LES, su relación definitiva aún no ha sido establecida. Al respecto, se ha reconocido que la expresión clínica y el perfil de autoanticuerpos presente en los pacientes con LES pueden estar determinados por diferencias étnicas. El presente trabajo está dirigido a evaluar la asociación entre las distintas especificidades antinucleares y las manifestaciones clínicas en pacientes cubanos con LES.

MÉTODOS

En el estudio se incluyeron prospectivamente 180 pacientes adultos consecutivos con el diagnóstico de LES con al menos cuatro de los criterios de clasificación de esta enfermedad,² atendidos en el servicio de reumatología del hospital clínico quirúrgico Hermanos Ameijeiras (HCQHA). Se registraron los datos clínicos correspondientes a los 12 meses

precedentes a la fecha de inclusión basados en la anamnesis y la historia clínica.

Las manifestaciones clínicas que se consideraron fueron separadas en afectaciones articulares (artritis no erosiva en dos o más articulaciones); cutáneas (rash malar, lesiones discoideas, úlceras orales, paniculitis, alopecia); renales (proteinuria > 0.5 g/24horas o presencia de cilindros celulares); serositis (efusión pleural o pericárdica o frotación pleural o pericárdica); neurológicas (convulsiones, psicosis, mielitis, neuropatía periférica o craneal); y hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$, linfopenia $< 1.500/\text{mm}^3$, o trombocitopenia $< 100.00/\text{mm}^3$). No se incluyeron los pacientes con LES de evolución menor de un año, los pacientes con diagnóstico adicional de otra enfermedad reumática autoinmune y los que habían recibido terapia sistémica con corticoesteroides, inmunosupresores o inmunomoduladores en los últimos 6 meses.

El estudio se realizó con el consentimiento informado de todos los pacientes y fue aprobado por el comité de ética del hospital.

Autoanticuerpos y complemento

La toma de la muestra biológica para las determinaciones de los autoanticuerpos y complemento sérico se realizó simultáneamente con la del resto de las determinaciones de laboratorio protocolizadas en el servicio de reumatología del centro para el seguimiento clínico del LES y anterior al aumento de las dosis de glucocorticoides o fármacos inmunosupresores en pacientes con la enfermedad activa. Cinco mililitros de sangre venosa periférica de cada paciente fueron centrifugados para obtener las muestras de suero, las

cuales fueron fraccionadas y conservadas a -20°C hasta la fecha de la determinación.

El tamizaje de los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos dirigidos frente a antígenos nucleares extraíbles (ENA) de isotipo IgG se realizó con el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) (Orgentec Diagnostika, Mainz, Germany). Las determinaciones de los autoanticuerpos antinucleares específicos anti-DNAc, anti-Nc, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La y anti-Topo 1 se realizaron por el método de ELISA dirigido a la detección de los anticuerpos de isotipo IgG (Orgentec Diagnostika, Mainz, Germany).

Los resultados se expresaron en U/ml. Los valores de corte para todas las determinaciones de autoanticuerpos fueron los recomendados por el fabricante.

Las concentraciones séricas de las proteínas C3 y C4 fueron cuantificadas por inmunturbidimetría automatizada estándar (Roche/Hitachi cobas c, Mannheim, Alemania). El rango normal para el C3 fue de 0.9 –1.8 g/L y para C4 de 0.1–0.4 g/L según las recomendaciones del fabricante.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva se expresó como frecuencia y porcentaje para las variables categóricas y como mediana y rango para las variables continuas.

Los datos se analizaron mediante las tablas de frecuencia y contingencia con las pruebas de chi cuadrado y de Fisher.

La significación estadística fue definida como $P < 0.05$ calculado bilateralmente (2-tailed). El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS v 13.0 para Windows Xp.

RESULTADOS

Las características demográficas de los 180 pacientes con LES se resumen en la tabla 1. Los ANA fueron positivos en 167 (92.7 %), y los anticuerpos anti-ENA en 110 (61.1 %) de los 180 pacientes con LES. En 65 (36.1 %) pacientes se detectaron más de 3 especificidades de anticuerpos antinucleares.

Las especificidades nucleares que se encontraron con mayor frecuencia fueron los anticuerpos anti-Nuc (135/180, 75.0 %) y los siguieron en orden decreciente de frecuencia los anti-ADNdc (84/180, 46.7 %), anti-Ro (81/180, 45.0 %), anti-RNP (48/180, 26.7 %), anti-Sm (36/180, 20.0 %), anti-La (17/180, 9.4 %) y anti-Topo 1 (8/180, 4.4 %). [Gráfico 1]

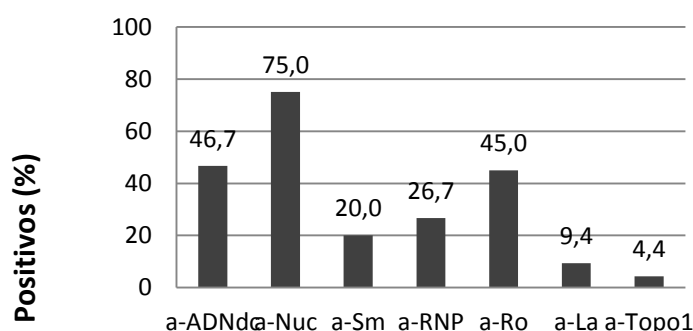
Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las mucocutáneas y las siguieron en orden decreciente las articulares, renales, hematológicas, neurológicas y las serositis. [Gráfico 2]

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los 180 pacientes con LES.

Características	Medida estadística según se indique
Edad, años, mediana (rango)	36.5 (18-65)
Duración LES, años, mediana (rango)	4.5 (1-30)
Género: mujeres, n (%)	160 (88.9)
Color de piel, n (%)	
Blanco	106(58.9)
No blanco	74 (41.1)
ANA positivo (+), n (%)	167 (92.7)
Anti-ENA positivo (+), n (%)	110 (61.1)
≥3 especificidades ANA, n (%)	65 (36.1)
C3 bajo, n (%)	55 (30.6)
C4 bajo, n (%)	33 (18.3)
Corticosteroides e inmunosupresores	
Prednisona, mg/día, mediana (rango)	10 (2.5-30)
Prednisona, n (%)	158 (87.7)
Azatioprina, n (%)	26 (14.4)

ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: antígenos nucleares extraíbles

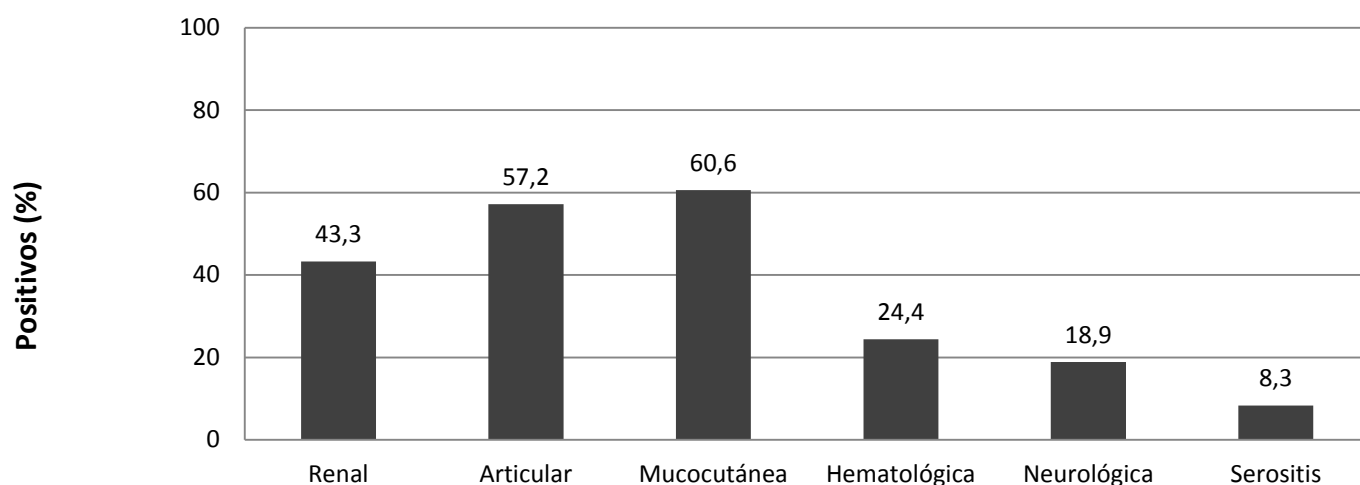
Gráfico 1. Frecuencias de las especificidades antinucleares en 180 pacientes con LES.



a: anti.

La tabla 2 presenta la frecuencia de los autoanticuerpos en relación con las características demográficas. La distribución de las frecuencias de las especificidades antinucleares no fue diferente entre mujeres y hombres, [Tabla 2] ni entre los pacientes de color de piel blanco y no blanco (datos no mostrados).

Los pacientes más jóvenes (18 – 34 años) presentaron con una frecuencia mayor los anticuerpos anti-ADNdc, anti-Nuc y anti-Sm, diferencia que fue significativa para los anti-Sm ($p < 0.01$) y los anti-ADNdc ($p < 0.05$). [Tabla 2] Los pacientes con una evolución más corta del LES (< 2 años) expresaron con mayor frecuencia los anticuerpos anti-ADNdc, anti-Nuc, anti-RNP y anti-Ro, con diferencia significativa para los anti-ADNdc ($p < 0.01$). [Tabla 2]

Gráfico 2. Frecuencias de las afectaciones orgánicas en 180 pacientes con LES.

La tabla 2 presenta la frecuencia de los autoanticuerpos en relación con las características demográficas. La distribución de las frecuencias de las especificidades antinucleares no fue diferente entre mujeres y hombres, [Tabla 2] ni entre los pacientes de color de piel blanco y no blanco (datos no mostrados). Los pacientes más jóvenes (18 – 34 años) presentaron con una frecuencia mayor los anticuerpos anti-ADNdc, anti-Nuc y anti-Sm, diferencia que fue significativa para los anti-Sm ($p < 0.01$) y los anti-ADNdc ($p < 0.05$). [Tabla 2] Los pacientes con una evolución más corta del LES (< 2 años) expresaron con mayor frecuencia los anticuerpos anti-ADNdc, anti-Nuc, anti-RNP y anti-Ro, con diferencia significativa para los anti-ADNdc ($p < 0.01$). [Tabla 2]

Tabla 2. Asociación entre especificidades antinucleares y características demográficas

Característica	Anticuerpos anti:						
	ADNdc %	Nuc %	Sm %	RNP%	Ro %	La %	Topo 1 %
Género							
Mujeres(n=160)	44.4	74.4	21.3	25.6	44.4	10.0	5.0
Hombres(n=20)	65.0	80.0	10.0	35.0	50.0	5.0	0.0
Edad, años							
18-34 (n=79)	57.0*	78.5	30.4**	30.4	39.2	10.1	5.1
34-50 (n=81)	42.0	75.3	11.1	22.2	53.1	11.1	4.9
>50 (n=20)	25.0	60.0	15.0	30.0	35.0	0.0	0.0
Evolución, años							
<2 (n=39)	69.2**	76.9	23.1	35.9	51.3	7.7	2.6
2-5 (n=62)	45.2	74.2	27.4	29.0	43.6	11.3	8.1
>5 (n=79)	35.4	74.7	12.7	20.3	44.3	8.9	2.5

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

La tabla 3 muestra las asociaciones estadísticamente significativas de los autoanticuerpos y factores del

complemento sérico C3 y C4 con las manifestaciones clínicas expresadas mediante las *odds ratio* (OR o razón de productos cruzados) y sus intervalos de confianza (IC 95 %). Excepto la afectación mucocutánea, todas las categorías restantes de afectación orgánica se encontraron asociadas a la presencia de las diferentes especificidades antinucleares. [Tabla 3] Las asociaciones clínicas más fuertes ($p < 0.001$) correspondieron a los anticuerpos anti-ADNdc, anti-Nuc, anti-Sm y anti-RNP y al componente C4, [Tabla 3] mientras que los anticuerpos anti-Ro y anti-La no se asociaron a ninguna de las afectaciones orgánicas consideradas.

Tabla 3. Asociación entre los marcadores serológicos y las afectaciones orgánicas en 180 pacientes con LES.

Marcador serológico	Afectación orgánica	OR	IC95 %	P
Anti-ADNdc	Hematológica	3.734	1.793-7.777	$P < 0.001$
	Neurológica	2.914	1.322-6.421	$P < 0.01$
Anti-Nuc	Neurológica	14.703	1.95-110.9	$P < 0.001$
	Articular	3.285	1.624-6.647	$P < 0.001$
	Hematológica	4.316	1.449-12.851	$P < 0.01$
	Renal	2.630	1.253-5.524	$P < 0.01$
Anti-Sm	Neurológica	3.945	1.738-8.956	$P < 0.001$
	Hematológica	2.833	1.301-6.165	$P < 0.01$
Anti-RNP	Neurológica	4.350	1.986-9.528	$P < 0.001$
	Hematológica	2.804	1.359-5.784	$P < 0.01$
	Serositis	3.571	1.219-10.465	$P < 0.05$
Anti-Topo 1	Hematológica	10.579	2.051-54.555	$P < 0.01$
	Serositis	8.0	1.703-37.575	$P < 0.05$
C3 bajo	Hematológica	2.405	1.186-4.877	$P < 0.05$
C4 bajo	Renal	3.847	1.704-8.684	$P < 0.001$
	Hematológica	3.391	1.529-7.521	$P < 0.01$
	Serositis	3.407	1.120-10.363	$P < 0.05$

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

DISCUSIÓN

La heterogeneidad serológica del LES es aun pobremente explotada. El presente estudio dirigido a evaluar el significado clínico de los autoanticuerpos ha demostrado que varias especificidades antinucleares están asociadas a características clínicas y demográficas en pacientes con LES. Hemos analizado las especificidades antinucleares más comunes del LES (anti-ADNdc, -Nuc, -Sm, -RNP, -Ro, -La, y -Topo 1) determinadas por el ELISA semi-automatizado, la metodología más utilizada para las determinaciones de autoanticuerpos en la actualidad.⁵ La definición del grado de asociación entre autoanticuerpos específicos y las manifestaciones clínicas del LES basada en una metodología difundida en los laboratorios diagnósticos en nuestra capital puede aportar valor pronóstico que perfeccione el manejo clínico de los pacientes con LES.

La presencia de los distintas especificidades de autoanticuerpos en el LES es variable. Sus niveles pueden fluctuar en el curso de la enfermedad en el mismo paciente, entre los pacientes, y entre las diferentes poblaciones, lo que depende de factores genéticos y ambientales. Nuestros resultados destacan a los anticuerpos anti-Nuc como los de mayor frecuencia en los pacientes con LES, frecuencia que supera con amplio margen a la de los anti-ADNdc (75.0 vs 46.7 %). La alta sensibilidad de los anti-Nuc para el LES ha sido advertida en numerosos estudios realizados en poblaciones étnicamente diferentes.⁶⁻¹³ Los resultados de un meta-análisis que ha mostrado una exactitud diagnóstica mayor de los anticuerpos anti-Nuc respecto a los anti-ADNdc obligan a cuestionar la vigencia de los anticuerpos anti-ADNdc y dar paso a los anti-Nuc para el diagnóstico del LES.¹⁴

Apreciamos una tendencia a la desaparición de las especificidades antinucleares con el incremento de la edad de los pacientes, que se hizo significativa para los anti-ADNdc y los anti-Sm. [Tabla 2] La disminución de la expresión de los autoanticuerpos con la edad en los pacientes con LES parece contradecir la hipótesis de la producción incrementada de los autoanticuerpos característica de la inmunosenescencia, aunque esta no ha podido demostrarse en estudios más recientes donde no se ha encontrado asociación de los títulos de ANA con la edad en individuos sanos.¹⁵ Nuestros resultados no parecen atribuirse a que en el grupo de los pacientes de mayor edad se concentren los de más larga evolución del LES, pues las proporciones de estos últimos fueron similares en los tres grupos de edad.

La caída de los autoanticuerpos con la edad podría deberse a la historia natural del LES, con su expresión serológica máxima en los pacientes más jóvenes en correspondencia con la presentación más frecuente de la enfermedad en esa edad. Desde la práctica, merece considerar la pobre expresión de

los autoanticuerpos específicos del LES como el anti-ADNdc y el anti-Sm con fines diagnósticos en los pacientes mayores de 50 años, en los cuales sin embargo, se mantiene como el marcador más sensible los anticuerpos anti-Nuc, presentes en el 60 % de esos pacientes. [Tabla 2] La frecuencia de los autoanticuerpos anti-ADNdc, pero no la de los anti-Nuc disminuyó significativamente con los años de evolución, lo que probablemente guarda relación con el agotamiento de la capacidad de producción de estos anticuerpos por parte de las células B de memoria sometida a los efectos de corticosteroides y fármacos inmunosupresores.¹⁶

El análisis de la correlación de las especificidades antinucleares individuales y la afectación clínica indicó que la presencia de los anticuerpos anti-Nuc, anti-ADNdc, anti-Sm y anti-RNP se asoció a diversas manifestaciones en los pacientes con LES. [Tabla 3] Los anticuerpos anti-Nuc resultaron los de mayor variedad de asociaciones clínicas; los anti-Nuc se asociaron fuertemente con manifestaciones neurológicas y articulares, y moderadamente con manifestaciones renales y hematológicas. [Tabla 3]

La asociación de los anticuerpos anti-Nuc con la nefritis lúpica ha sido señalada en numerosos estudios,^{7,8,17-19} lo que está respaldado por la demostración del papel patogénico de los nucleosomas como detonantes de la lesión inflamatoria en el glomérulo.²⁰ Semejante a nuestros resultados, niveles elevados de anti-Nuc caracterizaron a pacientes con artritis,^{8,18,21} y con alteraciones hematológicas como leucopenia, linfopenia y anemia hemolítica.^{21,22} La presencia de los anticuerpos anti-ADNdc se asoció fuertemente a trastornos hematológicos en nuestros pacientes. La asociación entre los anticuerpos anti-ADNdc y citopenias se encontró en pacientes con LES de Puerto Rico,²³ mientras que la asociación con linfopenia resultó inversa en pacientes hispanicos de Estados Unidos de América.²²

La asociación de los anticuerpos anti-ADNdc con la afectación neurológica encontrada en nuestro estudio podría obedecer al subconjunto de los anticuerpos anti-ADNdc que unen de forma cruzada antígenos no nucleares como los receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR), presentes en la superficie de las neuronas, lo que induce trastornos neuropsiquiátricos depresivos y cognitivos.²⁴ La presencia de anti-ADNdc fue predictiva de polineuropatía en un estudio sobre predictores de daño neuropsiquiátrico en el LES.²⁵ La asociación de los anticuerpos anti-ADNdc con la enfermedad renal que ha sido reconocida por varios estudios no ha podido confirmarse por nuestros datos.^{4,22,26} Al respecto hay que considerar que son los anticuerpos anti-ADNdc de gran avidéz los más estrechamente vinculados a la nefritis lúpica,²⁷ mientras que la metodología empleada aquí no permitió distinguir el grado de avidéz de los anti-ADNdc. Además, aunque la relación entre los anticuerpos anti-

ADNdc y enfermedad renal ha sido demostrada en la población afro-americana, esto no se cumplió en la población americana de origen europeo e hispano.²² La presencia de los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP se correlacionó con lesiones neurológicas y con menos fuerza con trastornos hematológicos en nuestros pacientes. Las asociaciones clínicas de las especificidades anti-Sm y anti-RNP aún están pobremente definidas.

Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP se han asociado a trastornos hematológicos como leucopenia,^{22,28} linfopenia,²² y trombocitopenia,²³ aunque en otros estudios se han encontrado sub-representados en pacientes con estas manifestaciones.¹

Otro tanto sucede con la afectación renal, por una parte se reconoce que la presencia de los anti-Sm y anti-RNP se asocia a la nefritis lúpica;^{1,22} mientras que otros no han podido demostrar la relación entre la lesión renal y los anticuerpos anti-Sm, y por el contrario se ha descrito una relación inversa de los anti-RNP con la presencia de cilindros en el sedimento urinario de pacientes con LES.²⁸ La asociación de los anti-Sm y anti-RNP con manifestaciones neurológicas observada en nuestro estudio concuerda con la asociación de estas especificidades con crisis convulsivas encontrada previamente.^{22,23}

Aunque los anticuerpos anti-Topo 1 se han considerado históricamente como un marcador específico de esclerosis sistémica, su presencia se extiende a los pacientes con LES sin evidencia clínica de esclerosis sistémica. Los anticuerpos anti-Topo 1 se presentan en menos del 5 % de los pacientes con LES según la mayoría de los estudios,²⁹ y se les ha relacionado con nefritis lúpica.³⁰ En este estudio los anti-Topo 1 cobraron significado clínico en el LES porque se encontraron enriquecidos en pacientes con citopenias y con serositis. [Tabla 3]

El presente estudio identificó varias asociaciones entre las especificidades antinucleares y las afectaciones clínicas en pacientes con LES. Algunas confirman las asociaciones descritas previamente y otras son nuevas que ameritan ser analizadas con mayor profundidad. Las diferencias con los resultados de otros estudios pueden deberse a la influencia de diversos factores genéticos, ambientales y sociodemográficos.

Entre éstos los más relevantes para la población cubana son la mezcla genética y los factores ambientales dados por la situación geográfica de Cuba, que condiciona la exposición a la luz ultravioleta durante todos los meses del año, lo que puede agravar la expresión clínica del LES, similar a las observaciones en pacientes con LES en Puerto Rico.³¹

CONCLUSIONES

Este trabajo demostró que las especificidades antinucleares como el anti-ADNdc, anti-Nuc, anti-Sm, anti-RNP y anti-Topo 1 se asociaron a diversas afectaciones clínicas de pacientes cubanos con LES. Nuestros datos señalan a los anticuerpos anti-Nuc como los de mayor asociación con las afectaciones orgánicas del LES.

Otro resultado destacable es la asociación de las citopenias con la presencia de cinco especificidades antinucleares. Se requiere un estudio a mayor escala para confirmar y precisar las asociaciones encontradas con el fin de identificar los pacientes con LES de mayor probabilidad de compromiso orgánico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. *Systemic lupus erythematosus one disease or many?* *Autoimmun Rev.* 2012;11:593-5.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc Shane DJ, Rithfield NF, et al. *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.* *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus.* *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86.
4. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR, Strand V, Hurley FL, Joh T. *Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus.* *Arthritis Rheum.* 2005;52:1129-37.
5. Meroni PL, Biggioggero M, Pierangeli SS, Sheldon J, Zegers I, Borghi MO. *Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases.* *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:35-43.
6. Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset L, et al. *Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases. Antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus.* *Arthritis Rheum.* 2000;43:76-84.
7. Cervera R, Viñas O, Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Siso A, et al. *Antichromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy.* *Ann RheumDis.* 2003;62:431-4.
8. Simon JA, Cabiedes J, Ortiz E, Alcocer-Varela J, Sanchez-Guerrero J. *Antinucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker.* *Rheumatology.* 2004;43:220-4.
9. Braun A, Sis J, Max R, Mueller K, Fiehn C, Zeier M, et al. *Anti-chromatin and anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus compared to other systemic autoimmune diseases.* *Scand J Rheumatol.* 2007;36:291-8.

10. Su Y, Jia RL, Han L, Li ZG. Role of anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2007;122:115-20.
11. Tikly M, Gould T, Wade AA, van der Westhuizen E, Mokgethwa BB. Clinical and serological correlates of antinucleosome antibodies in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2007;26:2121-5.
12. Pradhan VD, Patwardhan MM, Ghosh K. Anti-nucleosome antibodies as a disease marker in systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity and other autoantibodies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:145-9.
13. Abdel Gawad ER, Mansour AI, AbdelAziz YA, Soliman AF, Fawzy RM. Role of anti-nucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus and as a marker for lupus nephropathy. *Egypt J Immunol*. 2014;21:57-65.
14. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev*. 2012;12:97-106.
15. Li QZ, Karp DR, Quan J, Branch VK, Zhou J, Lian Y, et al. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R38.
16. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based classification. *Scand J Immunol*. 2012;76:223-8.
17. Kiss E, Lakos G, Szegedi G, Poor G, Szodoray P. Anti-nucleosome antibody, a reliable indicator for lupus nephritis. *Autoimmunity*. 2009;42:393-8.
18. Shabana AA, El-Ghawet AE, Machaly SA, Abu Hashim EM, El-Kady BA, Shaat R. Anti-chromatin and anti-histone antibodies in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2009;28:673-8.
19. Andrejevic S, Jeremy I, Sefik-Bukilica M, Nikolic M, Stojimirovic B, Bonaci-Nikolic B. Immunoserological parameters in SLE: high-avidity anti-ds DNA detected by ELISA are the most closely associated with the disease activity. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1619-26.
20. O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, Rops A, Satchell SC, Mathieson PW, et al. Nucleosomes and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation. *Mol Immunol*. 2011;49:75-83.
21. Kim H-A, Jeon J-Y, Choi G-S, Sung J-M, Kim M-J, Yun J-M, et al. The antichromatin antibodies can be useful as a diagnostic tool and disease activity marker of systemic lupus erythematosus in Koreans. *Clin Immunol*. 2008;128:277-83.
22. Lu R, Robertson JM, Bruner BF, Guthridge JM, Neas BR, Nath SK, et al. Multiple Autoantibodies display association with lymphopenia, proteinuria, and cellular casts in a large, ethnically diverse SLE patient cohort. *Autoimmune Diseases*; 2012: Article ID 819634, 11 pages, doi:10.1155/2012/819634
23. Vilá LM, Molina MJ, Mayor AM, Peredo RA, Santaella ML, Vilá S. Clinical and prognostic value of autoantibodies in Puerto Ricans with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:892-8.
24. De Giorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Voipe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2001;11:1189-93.
25. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology*. 2004;43:1555-60.
26. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:556-60.
27. Villalta D, Romelli PB, Savina C, Bizzaro N, Tozzoli R, Tonutti E, et al. Anti-dsDNA antibody avidity determination by a simple reliable ELISA method for SLE diagnosis and monitoring. *Lupus*. 2003;12:31-6.
28. Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, Huizinga TWJ, Cebecauer L, Isenberg D, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann RheumDis*. 2004;63:1155-8.
29. Mahler M, Silverman ED, Schulte-Pelkum J, Fritzler MJ. Anti-Scl-70 (topo-I) antibodies in SLE: Myth or reality? *Autoimmunity Reviews*. 2010;9:756-60.
30. Gussin HA, Ignat GP, Varga J, Teodorescu M. Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:376-83.
31. Vilá LM, Mayor AM, Valentín AH, Rodríguez SI, Reyes ML, Acosta E, et al. Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *P R HealthSci J*. 1999;18:89-94.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 12 de enero de 2015

Aprobado: 24 de febrero de 2015

Publicado: 30 de abril de 2015

Contacto para la correspondencia: *Dra. Elena Kokuina* E-mail: immunologia@hha.sld.cu

Laboratorio de inmunología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, San Lázaro, N° 701. Centro Habana, 10300, Habana, Cuba.