

**ASOCIACION DE LA PRESENCIA DE AUTO ANTICUERPOS ANTI-C1q Y ANTI-
NUCLEOSOMA CON EL DESARROLLO DE LA NEFRITIS LUPICA
DIAGNÓSTICADA POR BIOPSIA RENAL**

Laura Rocío Rueda Rojas

Estudiante Bacteriología

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BACTERIOLOGÍA

Bogotá, DC.

2009

**ASOCIACION DE LA PRESENCIA DE AUTO ANTICUERPOS ANTI-C1q Y ANTI-
NUCLEOSOMA CON EL DESARROLLO DE LA NEFRITIS LUPICA
DIAGNÓSTICADA POR BIOPSIA RENAL**

Laura Rocío Rueda Rojas

Estudiante Bacteriología

Dra. Ingrid Schuler., PhD.

Decana Académica.

Facultad de Ciencias.

Dra. Luz Amparo Maldonado., M.Ed.

Directora Carrera de Bacteriología.

Facultad de Ciencias.

**ASOCIACION DE LA PRESENCIA DE AUTO ANTICUERPOS ANTI-C1q Y ANTI-
NUCLEOSOMA CON EL DESARROLLO DE LA NEFRITIS LUPICA
DIAGNÓSTICADA POR BIOPSIA RENAL**

Laura Rocío Rueda Rojas

**Dra. Diana Patiño., MSc.
Directora.**

**Dr. Antonio Iglesias., MD.
Codirector.**

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. Tabla de Contenido.....	4
2. Nota de Advertencia.....	5
3. Resumen.....	6
4. Introducción.....	7
5. Justificación Y Planteamiento del Problema.....	8
6. Marco Teórico.....	8
7. Objetivos General.....	12
7.1 Objetivos Específicos.....	12
8. Metodología.....	12
9. Resultados /Discusión.....	13
10. Conclusiones	19
11. Bibliografía.....	21
12. Anexo.....	23

Nota de advertencia.

Artículo 23 de la Resolución No 13 de Julio de 1946

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará porque no se publique nada contrario al dogma y la moral católica y porque la tesis no contenga ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo por buscar la verdad y justicia”.

1. Resumen

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida, muy heterogénea, que se caracteriza por presentar múltiples anormalidades inmunológicas y compromiso de muchos órganos y sistemas, debido principalmente al depósito de complejos inmunes y la activación del sistema del complemento. Afecta al género femenino con respecto al masculino en una proporción de 9 a 1, con mayor incidencia entre la segunda y la quinta década de la vida. (Cervera & Khamastha, 2003) (Molina & Molina, 2005).

El mecanismo patogénico de la enfermedad probablemente resulte de la interacción de factores genéticos, inmunológicos, endocrinos y ambientales. (Anaya & Tobón, 2005)

La predisposición genética es bien reconocida; existen múltiples genes (por lo menos 100) que en unión con factores ambientales, son el fundamento etiopatogénico de la enfermedad. Además, más de un gen puede influenciar cada característica de la enfermedad (Nefritis). (Molina & Molina, 2005).

El trastorno en el manejo de las células apoptóticas es un posible factor etiológico en el LES; tanto en humanos como en ratones, la apoptosis puede explicar la pérdida de la tolerancia. La apoptosis debe estar en balance perfecto para evitar la autoinmunidad; varios autoantígenos se encuentran en los cuerpos apoptóticos y en las vesículas apoptóticas y como en el LES hay aumento de la apoptosis, se produce modificación de la cromatina que puede alterar su estructura antigénica. Igualmente como existen defectos en la depuración de este material, los cuerpos apoptóticos y los nucleosomas quedan expuestos al sistema inmune y por tanto se puede generar la respuesta autoinmune. (Cervera, 2008) (Molina & Molina, 2005).

Aproximadamente el 50% de los pacientes afectados tienen compromiso renal demostrable por anormalidades en el citoquímico de la orina o en las pruebas de función renal. Sin embargo, mediante técnicas de inmunofluorescencia y de microscopía electrónica, se ha demostrado que casi todos los pacientes con o sin evidencia clínica o histológica de lesión renal, tienen depósitos de complejos inmunes 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 diez o más años después del comienzo de la enfermedad. (Molina & Molina, 2005).

La nefropatía lúpica se considera como el prototipo de la nefritis por complejos inmunes circulantes, que se depositan en la membrana basal glomerular, principalmente aquellos con alta avidéz y gran capacidad de formar complejos estables; si los complejos son grandes y altamente catiónicos, se unen y se fijan a las cargas aniónicas localizadas en el subendotelio y de esta manera facilitan la activación de citocinas que aumentan la permeabilidad de los capilares facilitando el depósito de otros complejos. (Molina & Molina, 2005).

La serología del Lupus se caracteriza por una enorme cantidad de autoanticuerpos, de los que se han descrito más de 120, aunque unos pocos han presentado indicios de potencial patógeno en los estudios con animales y seres humanos. Entre ellos se destacan los Acs contra el DNA de doble cadena (DNAds), los nucleosomas, Smith (Sm), C1q, y la α actina, que están implicados en la nefritis lúpica; lo más normal es que los Auto Acs patógenos sean Acs IgG por gran afinidad por el antígeno correspondiente, cuya especificidad vienen determinada por el antígeno. (Cervera & Jimenez, 2008)

El primer componente de la vía clásica del complemento C1q se considera que participa en la patogenia del LES. Este enfoque se basa en la observación que un número sustancial de pacientes con LES presente hipocomplementemia por consumo 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 Acs 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 & Lima, 2009); Los Acs anti-C1q han sido aislados de la membrana basal glomerular en pacientes con nefritis lúpica proliferativa y amplifican el compromiso glomerular. (Potlukova & Kralikova, 2008)

Por otro lado la cromatina es el complejo nativo donde se encuentra el DNA unido a proteínas en el núcleo de las células eucariotas. Está formado por un 40% de DNA, un 40% de histonas y un 20% de proteínas no histonas, RNA y otras macromoléculas. (Berrocal. & Talabán, 2006) Los anticuerpos anti cromatina/ antinucleosomas tienen como objetivo los epitopos formados por el complejo DNA-histonas, el DNA nativo y las regiones de las histonas expuestas de la cromatina. Sin embargo, algunos Acs antihistona son específicos para los epitopos de histonas desnaturalizadas no expuestas en la cromatina y no se detectan cuando se mide Acs anticromatina. Lo mismo sucede con los Acs contra el DNAss o los Acs contra formas DNAds que no existen en los nucleosomas. (Berrocal. & Talabán, 2006)

Con este trabajo se pretende hallar una asociación entre los Acs anti-C1q y anti-nucleosoma con el desarrollo de la Nefritis para buscar un mejor seguimiento y tratamiento de pacientes con LES para que puedan convertirse en una herramienta predictiva relacionados con los Acs anti-DNAds y llegar así a un mejor manejo terapéutico del paciente; Con la ayuda de estas pruebas de laboratorio lograr un diagnóstico temprano de la enfermedad, evitando complicaciones en estos pacientes y los costos que se generan para las entidades de salud en el manejo y tratamiento de los mismos. El personal médico busca que el laboratorio proporcione pruebas de mayor especificidad y sensibilidad para sus pacientes.

2. Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de la enfermedad autoinmune no-órgano específica, se caracteriza por presentar un proceso inflamatorio crónico y compromiso de diferentes órganos por depósito de complejos inmunes y la subsecuente activación del complemento.

La Nefritis es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con LES, aproximadamente 2/3 de ellos tienen compromiso renal, por lo tanto es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

El compromiso inmunológico en estos pacientes es debido a la gran producción y variedad de autoanticuerpos dirigidos contra diversos componentes tanto del núcleo como del citoplasma celular.

Los Acs anti-DNAds son responsables del compromiso renal como se ha documentado a través de muchos estudios y seguimiento de pacientes. Se ha observado que estos títulos varían de acuerdo con la actividad de la enfermedad y se han identificado en los glomérulos de los pacientes en estudios de biopsia renal. La determinación y titulación de estos

anticuerpos se ha venido utilizando para hacer seguimiento a estos pacientes sin embargo la asociación entre los títulos de los anticuerpos anti-DNAs y la nefritis no es absoluta.

En el seguimiento del paciente con nefritis lúpica activa algunos de ellos no tienen Acs anti-DNAs mientras un grupo de pacientes con LES y títulos altos de Acs anti-DNAs no han mostrado un compromiso renal, algunas características de estos Acs como son la capacidad de fijar complemento, el isotipo y la capacidad de unirse al tejido glomerular podrían explicar esta situación.

Los Acs anti-Smith (anti-Sm) son propios del LES; debido a su alta especificidad se han incluido como criterio diagnóstico aunque no se ha confirmado completamente su relación con las fases de actividad o remisión de la enfermedad. Se ha asociado con compromiso renal y del sistema nervioso central. La titulación de los anticuerpos anti-Sm son importantes en el diagnóstico del LES especialmente cuando los anticuerpos anti-DNAs no son detectables, sin embargo un título negativo de estos anticuerpos no excluye el diagnóstico.

En busca de un mejor pronóstico para estos pacientes se busca una asociación de la presencia de Auto Acs anti-C1q y anti-nucleosomas con el desarrollo de la nefritis lúpica diagnosticada por biopsia renal.

Estos anticuerpos son importantes marcadores de actividad lúpica, incluso muchos autores han reportado una mayor asociación de los anticuerpos anti-C1q y anti-nucleosomas que la observada con los anticuerpos anti-DNAs.

3. Justificación y Planteamiento del Problema.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune clásica, presenta múltiples alteraciones del sistema inmune que conllevan a daño tisular. La Nefritis es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con LES, aproximadamente 2/3 de ellos tienen compromiso renal, por lo tanto es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

La presencia de numerosos autoanticuerpos son el hallazgo serológico más importante para confirmar el diagnóstico clínico, aunque no existe un examen totalmente específico, alguno de estos autoanticuerpos 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 arrojar información para el pronóstico y tratamiento de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

4. Marco Teórico

El LES es una enfermedad multisistémica consistente en una alteración de la respuesta inmunológica de producción de autoanticuerpos que van dirigidos contra antígenos celulares de diferentes órganos. Su carácter multisistémico provoca que exista una variada expresión clínica y por ello el estudio diagnóstico debe ser cuidadoso. Su curso clínico y su evolución en formas de brotes, con periodos de actividad, periodos de inactividad, y periodos de latencia entre los dos anteriores de duración indeterminada (Sisó, 2008).

La afección renal del curso del LES es de especial interés debido a que su frecuencia clínica es elevada, entre el 30% y 55%, y constituye una de las primeras manifestaciones clínicas del

LES en el 10% de los casos. Las cifras de incidencia y prevalencia del LES de la población general varían en función de la procedencia étnica. La presencia de Nefritis Lúpica en los pacientes con LES se encuentra alrededor del 50% en los estudios más recientes, y se presenta en la misma proporción, independientemente de la edad de inicio del LES (Sisó, 2008).

La amplia variabilidad en la incidencia y la prevalencia de Nefritis Lúpica en el LES se debe a diversos motivos: criterios de inclusión utilizados, morbi -mortalidades diferentes por causas socioeconómicas o de accesos a dispositivos sanitarios, y diferencias por razones genéticas y medioambientales (Sisó, 2008).

Las manifestaciones clínicas de la Nefritis Lúpica son muy variadas e incluyen proteinuria, sedimento urinario patológico, edemas, hipertensión arterial, Síndrome Nefrótico e insuficiencia renal. La ausencia de proteinuria y de alteraciones en el sedimento urinario no excluyen la existencia de Nefropatía (forma silente) y ello es relativamente frecuente en nefritis lúpica mesangial, pero también puede observarse, aunque muy raramente en las formas focal y proliferativa difusa. (Sisó, 2008)

Los cambios morfológicos en la biopsia renal del paciente con LES comprenden un espectro de lesiones glomerulares, vasculares y túbulo-intersticiales. La actual clasificación de la NL es una modificación de la de 1982 (aceptada por la Organización Mundial de la Salud), que había sido revisada en 1995. La reciente clasificación de la NL ha sido realizada en 2003 por la Sociedad Internacional de Nefrología (SIN) y la Sociedad de Patología Renal (SPR) (Cervera, 2008):

- La clase I (Mesangial) Nefritis lúpica mesangial a mínimos cambios: los glomérulos son normales a la luz microscópica, pero presentan depósitos de mesangiales por inmunofluorescencia.
- En la clase II Nefritis lúpica mesangial proliferativa: en la que existe una hiper celularidad o expansión del mesangio en la microscopia óptica, con depósitos inmunomesangiales. Puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales visibles por inmunofluorescencia o microscopia electrónica, pero no a la luz óptica., aproximadamente la cuarta parte de los pacientes no tienen anomalías urinarias y los demás presentan proteinuria y hematuria discreta.
- En la clase III Nefritis focal: lesión focal activa o inactiva, segmentaria o global endo o extracapilar que afecta a menos del 50 % de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes focales subendoteliales, con o sin afectación del mesangio.

Clase III A. Lesiones activas o nefritis proliferativa focal activa.

Clase III A/C. Lesiones activas y crónicas: nefritis proliferativa local y esclerosante.

Clase III C. Lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares: nefritis focal esclerosante. Se puede presentar proteinuria y hematuria y a veces presentar el Síndrome Nefrótico.

- En la clase IV Nefritis lúpica difusa: lesión difusa activa o inactiva, segmentaria o global endo o extracapilar que afecta a más del 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide, a su vez, en segmentaria difusa o nefritis lúpica IVS cuando el 50% o más de los glomérulos tienen lesiones segmentarias, y la nefritis difusa global IVG cuando la mayoría de los glomérulos tienen lesiones globales. La lesión segmentaria se define como una lesión que abarca menos

del 50% del glomérulo. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en hilo de alambre, pero con poca o ninguna proliferación glomerular.

Clase IV-S(A). Lesiones activas: nefritis lúpica difusa proliferativa segmentaria.

Clase IV-G(A). Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa difusa global.

Clase IV-S. Lesiones activas y crónicas: nefritis proliferativa difusa segmentaria y esclerosante.

Clase IV-S(A/C). Lesión activa y crónica: nefritis difusa proliferativa global y esclerosante.

Clase IV-S. Lesión crónica inactiva con cicatrices: nefritis difusa esclerosante y segmentaria.

Clase IV-G. Lesiones crónicas inactivas: nefritis esclerosante.

Generalmente se encuentra proteinuria marcada, hematuria y sedimento urinario.

- La clase V Nefritis lúpica membranosa: depósitos inmunes de forma global o segmentaria o sus secuelas morfológicas a la microscopia óptica y por inmunofluorescencia o microscopia electrónica, con o sin alteraciones mesangiales.

La clase V puede ocurrir en combinación con las clases III o IV y las dos pueden ser diagnosticadas.

La clase V puede mostrar un avanzado grado de esclerosis.

Característicamente se encuentra proteinuria marcada o con o sin hematuria y alrededor del 70% tienen síndrome Nefrótico.

- La clase VI Nefritis lúpica con esclerosis avanzada en la que el 90 % o más de los glomérulos están globalmente esclerosados y no presentan actividad residual. (*Clasificación actual de la nefritis lúpica según la sociedad internacional de nefrología y patología renal.*) (Cervera, 2008)(Molina & Molina, 2005)

Buscando un mejor diagnóstico para estos pacientes es importante hallar asociación con otros Acs como podrían ser los Acs anti-C1q y anti-nucleosoma y su papel en el desarrollo de la Nefritis Lúpica para que puedan convertirse en una herramienta predictiva y llegar así a un mejor pronóstico.

El primer componente de la vía clásica del complemento C1q se considera 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. (Moura & Lima, 2009)

Los Acs 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 & Lima, 2009)

La nefropatía por los Acs anti-C1q es una glomerulonefritis inmunomediada, de causa desconocida, comúnmente se manifiesta por proteinuria asintomática. Es un depósito mesangial de inmunoglobulinas y complemento, predominando en la inmunofluorescencia las fracciones de C1q, está acompañada de IgG e IgM en un 90- 95% de los casos. (Moura & Lima, 2009)

Por ser la fracción C1q una molécula básica, se une a muchas sustancias polianiónicas tales como el DNA, el RNA, polinucleótidos y lipopolisacáridos; por esto se plantea que la fracción

C1q es sobresaliente y se manifiesta en complejos inmunes porque se une a la fracción Fc de la IgG o IgM de los complejos inmunes; se une al componente antigénico de los complejos. (Velez & Rojas, 2003)

C1 es un complejo de tres proteínas, una de las cuales C1q, reconoce y se une específicamente a la región Fc del Ac, en tanto que las otras dos proteínas, C1r y C1s, son proteasas inactivas. C1q es un gran 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 Ac. Los tallos son flexibles de modo que los sitios de unión al Ac pueden desplazarse uno con respecto a los otros para permitir la unión por múltiples puntos. (Janeway & Travers, 2003)

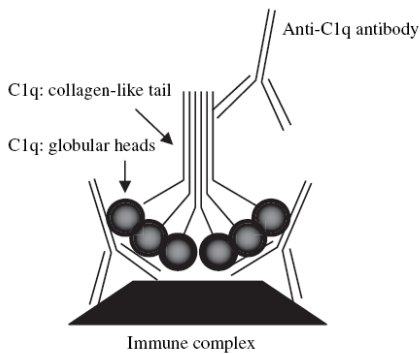
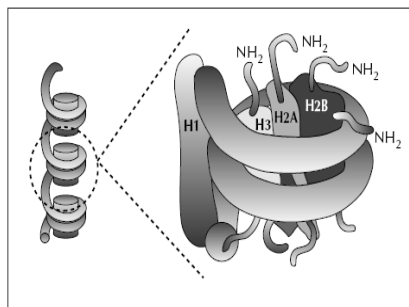


Figura 2. Esquema de la unión de los Acs anti-C1q a la molécula de C1q (Potlukova & Kralikova, 2008)

Siegert y colaboradores demostraron que los Acs anti-C1q son dirigidos específicamente contra la región del colágeno de la molécula de C1q. (Janeway & Travers, 2003)

Por otro lado los nucleosomas son las unidades básicas de la estructura de la cromatina. Cada nucleosoma está constituido por un complejo de 8 proteínas histonas (2 monómeros de cada histona H2A, H2B, H3, H4) y un DNA de doble cadena de aproximadamente 146 pares de nucleótidos. El octámero de histonas forma un núcleo de proteínas alrededor del cual se enrolla el DNA de doble cadena, estas unidades son capaces de plegarse y esto depende de la histona H1. Esta estructura es capaz de compactarse a un mas para formar la estructura del cromosoma. (Anaya & Tobón, 2005)



Fugura 1. El Nucleosoma (Amoura, 2000)

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. Los nucleosomas pueden activar a los monocitos, y podrían ser presentados por las células presentadoras de antígeno, y esta presentación induce una respuesta hacia el antígeno específico, los estudios demostraron la presencia de los Acs dirigidos contra los nucleosomas nativos, la restricción específica de los Acs anti-nucleosomas se presenta antes de la aparición de los Acs anti-DNADs y los Acs anti-histonas que persisten durante el curso de la enfermedad. (Amoura, 2000)

Los Acs anti-nucleosoma pueden encontrarse en la enfermedad del tejido conectivo mixto, Esclerodermia y el LES. Los nucleosomas juegan un papel importante en la patogénesis de la glomerulonefritis por la formación de complejos inmunes. (Amoura et al, 2000)

5. Objetivos

Objetivo General

- Hacer una revisión actualizada de la literatura que permita asociar la presencia de los Auto Acs anti-C1q y Anti-nucleosoma con el desarrollo de la nefritis lúpica diagnosticada por biopsia renal.

Objetivos Específicos

- Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con Nefritis Lúpica como soporte teórico a la revisión de la literatura realizada.
- Definir las principales características fisiopatológicas de los Auto Acs anti-C1q y Anti-nucleosoma y su papel en el desarrollo la Nefritis Lúpica.
- Establecer el grado de severidad de la nefritis lúpica por medio del análisis de biopsias renales.

6. Metodología

a. Definir pregunta de investigación.
b. Definir los criterios de inclusión y exclusión. (Participantes en el estudio, tipo de intervención, Diseño del estudio, metodología)
c. Búsqueda bibliográfica en Bases electrónicas, Revistas indexadas.(Wolkers Kluwer, Science Direct, Interscience, PubMed, Medline, Embase, Breme, Ovid Sp, Cochrane)
d. Realizar lista de chequeo y verificación de los criterios de inclusión y exclusión.
e. Evaluación de la calidad de los estudios. (Formatos predeterminados o listas de chequeo)
f. Resultados para buscar asociación entre los niveles de los Auto acs anti-C1q y anti-Nucleosoma con el desarrollo de la Nefritis Lúpica diagnosticada por biopsia renal.

Parámetro tomado de Step in Conducting a Systematic Review. Systematic Reviews in Health care (Matthias.2001)

7. Resultados / Discusión

C1q es el primer componente de activación de la vía clásica del complemento y su principal función es eliminar los complejos inmunes de los tejidos y los autoantígenos generados durante la apoptosis promoviendo la remoción de antígenos a través de la opsonización formando complejos inmunes, manteniendo la solubilidad y facilitando su captación por parte de macrófagos y células dendríticas. La deficiencia hereditaria de este componente es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de Lupus Eritematoso Sistémico. (Marto et al, 2005)

En el proceso de pérdida de la tolerancia a lo propio, las células apoptóticas podrían llegar a ser antigénicas e iniciar una respuesta autoinmune. El sistema del complemento ha jugado un papel importante en la eliminación de células apoptóticas; la deficiencia de uno de los componentes tempranos de la vía clásica del complemento, es decir C1q o C4, son asociados totalmente con el desarrollo del LES, Sin embargo, la mayoría de pacientes con LES no tienen deficiencia primaria de complemento (Trendelenburg et al., 2006)

La deficiencia hereditaria de este componente es un factor de riesgo para el desarrollo del LES. En 1984, los anticuerpos dirigidos contra la molécula de C1q (Acs anti-C1q) fueron detectados en el suero de pacientes con LES, con una frecuencia del 34% al 47%, y en pacientes con síndrome de vasculitis urticariana con hipocomplementemia (HUVS) con una frecuencia del 100%(Marto et al, 2005)

El factor de riesgo más alto para el desarrollo del LES ha sido informado en pacientes con deficiencia hereditaria del componente C1q de la vía clásica del complemento. En la literatura se analizaron 30 pacientes con deficiencia de la molécula C1q, y se determinó que 28 pacientes desarrollaron LES y una tercera parte de estos desarrollaron nefritis lúpica. (Gunnarsson et al, 1997)

Recientemente, los Autoacs anti-C1q han sido propuesto como un marcador de seguimiento del Lupus eritematoso sistémico desde su ocurrencia han tenido correlación con la participación del compromiso renal y, posiblemente, con actividad de la nefritis lúpica. (Sinico et al.2005)

Algunos investigadores también han propuesto que determinar los valores de Acs anti-C1q quizás sea una gran ayuda para pacientes con LES como un marcador biológico no-invasivo de la enfermedad renal como lo es la biopsia renal. Por ello ha sido sugerido que la presencia de Acs anti-C1q es una condición necesaria para el desarrollo de nefritis lúpica. (Marto et al, 2005); Sería plausible que los Acs anti-C1q alteren la función normal del sistema del complemento y consecuentemente el curso de la enfermedad. (Trendelenburg et al., 2006)

La nefritis Lúpica se desarrolla en cerca del 50% de los pacientes con LES activo, por lo tanto un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno son cruciales para la supervivencia de estos pacientes. Identificar biomarcadores que predigan el desarrollo de la nefritis lúpica en fases tempranas se convierte en una necesidad. (Meyer et al.; 2009)

Títulos elevados de Acs anti-DNAse e hipocomplementemia están asociados con la actividad de la enfermedad; Sin embargo, la falta de especificidad de estos marcadores biológicos para las exacerbaciones renales han llevado a la búsqueda de otros Acs que quizás contribuyan a diagnosticar y predecir el estadio del compromiso renal. (Marto et al, 2005)

Algunos estudios clínicos han mostrado un alto valor predictivo negativo de Acs anti-C1q para el desarrollo de una nefritis lúpica severa. La variación en los resultados de los estudios

puede ser explicada de varias maneras: primero, y lo más importante, algunos estudios no indican precisamente el tiempo de realización de la prueba de los Acs anti-C1q en relación con el estadio renal. Segundo, la definición de nefritis lúpica activa varía totalmente entre los estudios. En tercer lugar, las pruebas utilizadas no han sido estandarizadas, es decir cada grupo utilizó su propio sistema de estandarización de los ELISAS con reactivos y patrones diferentes. (Trendelenburg et al., 2006)

En 48 pacientes con nefritis lúpica diagnosticados por biopsia renal los Acs anti-C1q tuvieron una correlación positiva con la actividad de la enfermedad renal, con una sensibilidad de 87% y una especificidad del 92%. Además, una disminución en los Acs anti-C1q ha sido demostrada con remisión del compromiso renal y el tratamiento. Ha sido mostrado que los Acs anti-C1q se localizan en la membrana basal glomerular debido a interacciones de cargas. La unión de Acs anti-C1q puede inducir una respuesta inmune relacionada con la enfermedad. (Oelzner et al., 2003)

Los complejos inmunes catiónicos son depositados principalmente en sitios aniónicos de la membrana basal glomerular. Los antígenos catiónicos también pueden depositarse en sitios aniónicos de la membrana basal glomerular antes de formar un complejo inmune. C1q es una proteína catiónica que puede inducir la formación de complejos inmunes en la presencia de Acs anti-C1q una vez se es unido a una a una fase sólida en el riñón. (Siegert et al, 1993)

En un estudio realizado por Moura y colaboradores los anticuerpos Anti-C1q fueron detectados en 39,5% de los pacientes con LES, y se relacionó directamente con proteinuria de 500mg/ 24hr; la frecuencia de aumento de Acs anti-C1q es del 59%. Esta comparación es semejante a la de Sinico et al., que encontró Acs anti-C1q en el 44% de pacientes con LES y en 60% de pacientes con nefritis de lúpica, cuando es comparada con pacientes con LES pero sin nefropatía. ($P < 0.05$). (Moura et al.2009)

El 89% de pacientes con nefritis lúpica activa mostraron títulos altos de los Acs anti-C1q comparado con 0% de pacientes con nefritis inactiva. Más importante, los anticuerpos anti-C1q han sido correlacionados con la actividad de la enfermedad renal con una sensibilidad de 44 – 100% y una especificidad de 70–92%. Estos pacientes con nefritis lúpica tuvieron unos títulos más altos estadísticamente significativos de Acs anti-C1q comparado con controles normales. Los resultados confirman que anticuerpos anti-C1q están presentes en un porcentaje significativo de pacientes con LES, su presencia y los títulos tienen correlación con actividad de la enfermedad. (Sinico *et al.*2005)

Trendelenburg y colaboradores realizaron un estudio similar en el cual la alta frecuencia de Acs anti- C1q en pacientes con nefritis lúpica activa demostrada por biopsia, tuvieron los títulos más altos comparado con pacientes sin nefritis activa. Además, los títulos de Acs anti-C1q disminuyeron totalmente durante un tratamiento exitoso. (Trendelenburg et al., 2006)

Oelzner demostró que ninguno de los pacientes con nefritis lúpica activa fue negativo para Acs anti-C1q y Acs anti-DNAs, mientras que 37% de los pacientes sin nefritis activa fue negativo para ambos anticuerpos ($P < 0,01$). Aunque los Acs anti- DNAs se han asociado con la participación renal en el LES y es establecido como marcador de la actividad de la enfermedad, estos anticuerpos también pueden ser encontrados en pacientes clínicamente inactivos sin nefritis. (Oelzner et al., 2003)

En este estudio los Acs Anti-C1q fueron encontrados en el sueros de 49% de los pacientes con LES. Este número es comparable con los resultados de otros estudios que muestran una frecuencia entre 29% y 60%.(Oelzner et al., 2003)

Títulos relativamente altos de Acs anti-C1q fueron encontrados en pacientes con nefritis lúpica activa comparada con nefritis inactiva ($P < 0,01$). Los niveles del suero de Acs anti-C1q mostraron una correlación positiva con los Acs anti-DNAs. (Oelzner et al., 2003)

Los valores más altos de ambos Auto Acs anti-C1q y anti-DNAs, fueron observados en pacientes con enfermedad renal activa comparado con aquellos pacientes con nefritis inactiva y con LES inactivo y sin nefritis. Además, en pacientes con nefritis activa ambos Acs anti-C1q y Acs anti-DNAs fueron detectables en 74% del grupo de estudio y ninguno fue negativo para ambos anticuerpos. Así, la ausencia de ambos Acs anti-C1q y Acs anti-DNAs excluye la nefritis lúpica activa en nuestros pacientes. (Oelzner et al., 2003)

Un aumento en los títulos de Acs anti-C1q conjuntamente con el desarrollo de nefritis lúpica proliferativa y recaídas renales también ha sido observado; En un grupo de pacientes con nefritis lúpica, diagnosticada por biopsia renal los Acs anti-C1q tuvieron una correlación con la actividad de la enfermedad renal, con una sensibilidad de 87% y una especificidad del 92%. Además, una disminución en los Acs anti-C1q ha sido demostrado con remisión renal de la enfermedad y tratamiento, respectivamente (Oelzner et al., 2003)

Marto y colaboradores encontraron en el 49% de los pacientes estudiados con diagnóstico de LES títulos altos de Acs anti-C1q. Los pacientes con nefritis tuvieron títulos altos de Acs anti-C1q (65%) que aquellos sin una historia de la enfermedad renal (32%), (Riesgo Relativo (RR)=2.0; $p < 0.001$). No se encontraron diferencias en la frecuencia de Acs anti-C1q ni de los títulos entre pacientes con glomerulopatía proliferativa y no-proliferativa (69% v 57%, respectivamente (Marto et al, 2005)

Se estudió un grupo de 83 pacientes con LES sin compromiso renal en un 39.8% de estos pacientes se detectaron niveles importantes de Acs anti-C1q. Un 27.3% de estos pacientes desarrollaron con los años Nefritis lúpica a estos se les realizó biopsia renal que mostró una forma proliferativa de glomerulopatía (clases III o IV). Ninguno de los pacientes con Acs anti-C1q negativos desarrollaron ningún signo de compromiso renal. En el estudio se demostró una fuerte asociación entre los altos títulos de Acs anti-C1q y la enfermedad renal en términos de glomerulonefritis activa. (Marto et al, 2005)

Meyer y colaboradores identificaron los anticuerpos Anti-C1q en el 100% de los pacientes con nefritis lúpica, comparado con el 45% de los pacientes con LES activo sin nefritis ($P < 0,001$) y 23% de los pacientes con LES inactivo y sin nefritis. Los Acs anti-DNAs fueron detectados en el 93.3% de los pacientes con nefritis lúpica, comparado con el 72.7% de los pacientes con LES activo y sin nefritis. (Meyer et al.; 2009)

Siegert y colaboradores midieron los títulos de C1q en la mayoría de pacientes después de obtener las biopsias renales, la asociación entre los Acs anti-C1q isotipo IgG se encontraron relacionados con la clase III y IV del compromiso renal; En conclusión el presente estudio prospectivo demuestra una asociación entre la presencia de los títulos aumentados de Acs anti-C1q IgG en suero y el desarrollo de glomerulonefritis proliferativa en pacientes con LES. (Siegert et al, 1993)

Esto puede sugerir que el descubrimiento de Acs anti-C1q es un marcador para la actividad de la enfermedad, especialmente en el compromiso renal. Los Acs anti-C1q han sido identificados en suero de pacientes con enfermedades del tejido conectivo que guarda relación con el compromiso renal. (Moura et al.2009)

Sin embargo, aunque los altos niveles de Acs anti-DNAs sean relacionados con la nefritis lúpica, no pueden distinguir claramente entre un problema extrarrenal y las recaídas renales. Acs anti-C1q han sido asociados claramente con la actividad de la nefritis lúpica, y especialmente en estados severos de formas proliferativas. (Sinico *et al.* 2005)

Desde un punto de vista clínico, los Acs anti-C1q quizás sean de ayuda en el diagnóstico de nefritis lúpica proliferativa, especialmente en aquellas situaciones cuando los parámetros estándar como el análisis de orina, niveles de creatinina, complemento en suero y Acs anti-DNAs no permiten un diagnóstico claro de la enfermedad. (Trendelenburg *et al.*, 2006)

Los títulos altos de Acs anti-C1q aumentan la probabilidad de la presencia de nefritis lúpica severa. Quizá lo que es más importante, un resultado negativo de la prueba excluye la presencia de una glomerulonefritis activa por lo tanto quizás ayude a evitar procesos invasivos como biopsias renales. Independiente de la aplicabilidad clínica de Acs anti-C1q como un parámetro diagnóstico, nuestros resultados apoyan la hipótesis que los Acs anti-C1q juegan un papel importante en la patogénesis de nefritis lúpica y por ende son un excelente marcador pronóstico de la misma. (Trendelenburg *et al.*, 2006)

La determinación de la subclase de IgG de los Acs anti-C1q en pacientes con LES, ha sido mostrado como predominio del isotipo IgG2, con una asociación de la nefritis lúpica. (Oelzner *et al.*, 2003)

Por otro lado, el descubrimiento de ambos Auto Acs anti-C1q y anti-DNAs es un indicador relativamente específico para la nefritis lúpica activa, mientras que la ausencia de ambos Acs puede ser un medio diagnóstico valioso para excluir la nefritis lúpica activa. (Oelzner *et al.*, 2003)

Valores más altos de Acs anti-DNAs fueron asociados con la actividad de la nefritis, mostrando una especificidad superior de los Acs anti-C1q sobre los Acs anti-DNAs para el compromiso renal. En los pacientes con nefritis y títulos negativos de Acs anti-C1q se puede especular que estos pacientes estuvieron inmunosuprimidos como consecuencia del tratamiento recibido. Esto podría ser una razón para probar los falsos negativos, como algunos informes muestran, se deben probablemente a un descenso en los Acs anti-C1q consecuencia de la inmunoterapia (Marto *et al.*, 2005)

La prueba de los Acs anti-C1q puede permanecer positiva, después de 6 meses de terapia inmunosupresora. (Meyer *et al.*; 2009) Se ha mostrado que los Acs anti-C1q son útiles en identificar un grupo de pacientes con LES en riesgo de desarrollar compromiso renal, mediante el seguimiento de los títulos de Acs anti-C1q, con lo cual se podría decir que son potencialmente más útiles en el diagnóstico temprano de la nefritis. (Marto *et al.*, 2005)

Los Acs Anti-C1q muestran una correlación significativa de forma inversa con los niveles de C1q, C3, y de C4 que están asociados con la enfermedad renal activa (Marto *et al.*, 2005) Estos anticuerpos no deben ser tomados como un marcador general de la actividad de la enfermedad, se deben considerar en conjunto con los niveles de Acs anti-DNAs. (Meyer *et al.*; 2009)

Los datos reportados sugieren que los Acs anti-C1q pueden ser un buen marcador serológico del desarrollo de glomerulonefritis proliferativa activa en pacientes con LES, en contraste los pacientes con títulos negativos de Acs anti-C1q están en un riesgo muy bajo de desarrollar

una glomerulonefritis proliferativa severa (100% de valor predictivo negativo (VPN) en el estudio). (Meyer *et al.*; 2009)

Uno de los eventos más importantes en el desarrollo del LES es la glomerulonefritis, se han realizados diferentes estudios para indicar un marcador útil que pueda ser utilizado antes o al comienzo del desarrollo del compromiso renal. Los Acs anti-DNAds son asociados como el marcador de la nefritis lúpica, sin embargo, se ha propuesto un nuevo marcador los Acs anti-nucleosoma que se correlacionan con la nefritis lúpica. (Cervera *et al*, 2003)

El LES es una enfermedad caracterizada por la producción de diversos Auto Acs dirigidos contra la cromatina y sus componentes individuales como el DNA nativo (DNAds) y las histonas. (Düzgün *et al*, 2007)

La presencia de los Acs anti-DNAds es uno de los 11 criterios para el diagnóstico del LES, y es importante en el seguimiento de la enfermedad y se encuentra relacionado con la actividad de la enfermedad. Recientemente, ha sido propuesto que el nucleosoma es el principal antígeno en la fisiopatología del LES. (Düzgün *et al*, 2007)

Los nucleosomas, son el elemento básico de la cromatina y un producto de la apoptosis alterada. Se ha postulado durante los últimos años que los nucleosomas son los autoantígenos responsables en desencadenar el LES; los nucleosomas no sólo son importantes en la fase de inducción del LES, también juegan un papel esencial en la fase desarrollo de la enfermedad. (Grootscholten *et al*, 2003)

En el LES se ha descrito que la apoptosis es un mecanismo que se encuentra alterado por su aumento, llevando a una liberación de productos antigénicos como los nucleosomas, demostrando que los pacientes con LES presentan un aumento en la apoptosis de los linfocitos y además se presenta una fagocitosis defectuosa de las células apoptóticas siendo otra explicación del aumento de niveles circulantes de los nucleosomas en el LES. (Amoura *et al*, 2000)

La presencia de los nucleosomas en la membrana basal glomerular en las biopsias renales de los pacientes con nefritis lúpica ha sido confirmada. Grootscholten y colaboradores demostraron por primera vez, los depósitos de los antígenos de nucleosoma en la membrana basal glomerular en pacientes con nefritis lúpica proliferativa.

Bigler y colaboradores en su trabajo estudiaron un grupo de pacientes con nefritis lúpica demostrando depósitos densos de restos apoptóticos de nucleosomas en la membrana basal glomerular.

Estos hallazgos en diversos estudios han llevado a proponer que la presencia de los Acs anti-nucleosoma tengan un importante valor diagnóstico en pacientes con LES y sospecha de compromiso renal.

Los Acs anti-nucleosoma parecen ser más sensibles y tener una asociación más fuerte que los mismos Acs anti-DNAds en la nefritis lúpica, esta observación es importante ya que los Acs anti-nucleosoma no han sido aceptados como una prueba *gold standard* que prediga la severidad de la nefritis en pacientes con LES debido a los pocos estudios realizados sobre el tema los cuales no han establecido claramente la prevalencia de este Auto Ac con el

desarrollo de la enfermedad. (Bigler et al, 2008) Para ello es necesario realizar en nuestro país estudios que determinen su importancia clínica.

Adicionalmente, los Acs anti-nucleosoma se han descrito que son necesarios pero no suficientes para el desarrollo de la glomerulonefritis. (Cervera et al, 2002)

Los Acs anti-nucleosoma de isotipo IgG son un marcador mas sensible en el LES que los Acs anti-DNAds, los Acs anti-nucleosoma son encontrados exclusivamente en enfermedades como el LES, Esclerodermia y Enfermedad del tejido conectivo mixto. Los nucleosomas pueden activar la producción de interleuquina 6 (IL6) y así estimular la linfoproliferación y síntesis de la IgG, eso podría tener como resultado una activación policlonal y un aumento en la producción de Auto Acs. (Amoura et al, 2000)

Se ha demostrado que el complejo histona/DNA (nucleosoma) puede unirse al heparan sulfato un antígeno de la membrana basal glomerular y a las células endoteliales mesangiales siendo importante en la fisiopatología del compromiso renal en el LES. (Amoura et al, 2000). Los complejos de los Acs anti-nucleosomas se unen al heparan sulfato por su carga negativa, en la membrana basal glomerular a través de las colas N-Terminales de carga positiva de las histonas y los nucleosomas. (Grootscholten et al, 2003)

Los Acs anti-nucleosoma fueron detectados en el 89% de los pacientes con nefritis lúpica proliferativa diagnosticada por biopsia renal. El 83% de los pacientes con LES con una historia de nefritis lúpica sin signos clínicos de actividad de la enfermedad, tuvieron títulos positivos de Acs anti-nucleosoma ($P = 0,7$). (Bigler et al, 2008). Los Acs anti-nucleosoma en individuos sanos son del 0%. (Cervera et al, 2002).

Un marcador de la actividad de la nefritis lúpica proliferativa, es el examen de los Acs anti-nucleosoma con una sensibilidad de 88,6% y valor predictivo negativo de 76,5%. La especificidad y los valores predictivos positivos fueron 22,0% y 40,3%, respectivamente. (Bigler et al, 2008)

El 80.7% de los pacientes con nefritis lúpica diagnosticada por biopsia renal, presentaron títulos positivos de los Acs anti-nucleosoma, con una sensibilidad del 81% y especificidad del 39%. (Cervera et al, 2002)

Los pacientes con Acs anti-nucleosoma tuvieron una frecuencia más alta de nefritis lúpica que aquellos pacientes que no presentaron títulos de éstos Acs. (58% vs 29%, $p < 0.01$). (Cervera et al, 2002)

Los Acs anti-nucleosoma fueron positivos en 31,4% de los pacientes con LES sin Acs anti-DNAds. (Düzgün et al, 2007)

Los títulos positivos de Acs anti-nucleosoma son apreciablemente mas altos en pacientes con nefritis lúpica que en aquellos sin compromiso renal. ($P < 0.001$). (Düzgün et al, 2007)

En el estudio realizado por Amoura y colaboradores, los Acs anti-nucleosoma se presentaron en un 80% a un 90 % de los pacientes con LES, estos anticuerpos estaban presentes tanto en nefritis activa como inactiva e incluso en pacientes con Acs anti-DNAds negativos. (Amoura et al, 2000)

Se ha encontrado que el isotipo IgG3 juega un papel importante en la patogénesis del LES, y es mas especifico este isotipo en el LES que en otras enfermedades. En la nefritis lúpica se

encontró un aumento significativo de los Acs anti-nucleosoma del isotipo IgG3 en pacientes con nefritis activa. (Amoura et al, 2000)

Los complejos de Acs anti-nucleosoma y nucleosoma son asociados con la membrana basal glomerular, y pueden ser reconocidos por la molécula C1q, como consecuencia C1q se puede convertir en un Auto antígeno que puede ser reconocido por un Auto acs, adicionalmente activando el complemento ocasionando daño en la membrana basal por complejos inmunes. (Bigler et al, 2008)

8. Conclusiones

- Los Acs anti-C1q son de gran ayuda en el diagnóstico de nefritis lúpica proliferativa, en aquellos casos en que pruebas como el análisis de orina, la creatinina, niveles séricos de complemento y Acs anti-DNAd no permiten un diagnóstico claro de la enfermedad.
- Los niveles altos de Acs anti-C1q son marcador para actividad de la enfermedad lúpica y compromiso renal.
- Los altos niveles de Acs anti-DNAd en pacientes con LES no son exclusivos de la Nefritis Lúpica.
- Los Acs anti-C1q han sido asociados claramente con la actividad de la nefritis lúpica, y especialmente en estados severos de formas proliferativas.
- Un resultado negativo para Acs anti-C1q excluye la presencia de una glomerulonefritis activa. Esto podría evitar procedimientos invasivos como biopsias renales u otros tratamientos.
- Los Acs anti-C1q pueden permanecer positivos durante al menos 6 meses posteriores al inicio del tratamiento con inmunosupresores.
- El hallazgo de títulos de Acs anti-C1q y anti-DNAd son un indicador relativamente específico para la nefritis lúpica activa, mientras que la ausencia de ambos Acs puede ser un medio diagnóstico valioso para excluir la nefritis lúpica activa.
- Los Acs anti-C1q son importantes para identificar un subgrupo de pacientes con LES en riesgo de compromiso renal; el seguimiento de estos pacientes con determinaciones de los títulos de Acs anti-C1q serian útiles en el diagnóstico temprano de la nefritis.
- Los depósitos de antígenos de nucleosomas son específicos de la nefritis lúpica activa y no se encuentran en pacientes con LES inactivo.
- La determinación de los títulos de Acs anti-nucleosoma simultáneamente con la realización de la biopsia renal ayuda a un mejor diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

- Se encontró una correlación significativa entre los niveles de Acs anti-nucleosoma y la actividad de la enfermedad.
- Los Acs anti-nucleosoma están asociados con el desarrollo de la nefritis lúpica, y pueden ser utilizados como un parámetro para la determinación de la actividad del LES.
- La asociación de los Acs anti-C1q y Acs anti-nucleosoma son excelentes marcadores de la glomerulonefritis proliferativa activa en pacientes con LES. Por lo tanto, se sugiere que los Acs anti-nucleosoma y los Acs anti-C1q son necesarios en el desarrollo de la nefritis lúpica.
- La Nefritis Lúpica impacta negativamente en la calidad de vida y puede ser causa de la morbilidad y mortalidad del paciente, por los efectos secundarios que pueda desencadenar, para ello se propone el uso de herramientas que ayuden a un diagnóstico rápido del compromiso renal en LES, aunque esto genere un mayor costo nos proporcionan una mayor sensibilidad, orientando al personal médico en el posible curso que pueda tomar la enfermedad del paciente.

9. Bibliografía

1. Amoura. Z, Koutouzov. S, Piette. JC, The Role of Nucleosomes in Lupus, Rheumatology, Paris, France, 2000; Vol 12 pag 369–373
2. Anaya JM, Tobón G, Tamayo R, Font J, Cervera R, Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune, Primera Edición, CIB, Medellín Colombia. 2005.
3. Berrocal. B, Talabán. T, Gonzalez. C; Manual de enfermedades Autoinmunitarias y Autoanticuerpos; primera edición, Barcelona, España, 2006.
4. Bigler. C, Lopez. M, Potlukova. E, Moll. S, Danner. D, Schaller. M, Trendelenburg. M, Antinucleosome Antibodies as a Marker of Active Proliferative Lupus Nephritis, American Journal of Kidney Diseases, Inc, 2008. Vol 51.
5. Cervera R; Khamashta M; Font J, et al. Morbidity and mortality in Systemic Lupus Erythematosus during a 10 years period: A Comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. Medicine. 2003. Vol 82. Pag 299 – 308.
6. Cervera. R, Viñas. O, Ramos. MC, Font. J, García. M, Sisó. A, Ramírez. F, Machuca. Y, Vives. J, Ingelmo. M, Burlingame. RW, Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy, Barcelona, Spain, Annals of the Rheumatic Diseases, 2003. Vol 62. Pag 431- 434.
7. Cervera.R; Jimenez. A; Avances en Lupus Eritematosos Sistémico; Primera edición. Merge Medica Books; Barcelona España. 2008
8. Grootsholten. C, Bruggen. M, Pijl. J, Jong. E, Ligtenberg. G, Derksen. R, Berden. J, Deposition of Nucleosomal Antigens (Histones and DNA) in the Epidermal Basement Membrane in Human Lupus Nephritis, American College of Rheumatology, 2003. Vol 48. Num 5. Pag 1355 - 1362
9. Gunnarsson. I, Ronnelid. J, Huang. H, Nilsson. B, Lundeberg. I, Klareskog. L, Association Between Ongoing Anti- C1q Antibody Production in Peripheral Blood and Proliferative Nephritis in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus, British Journal of Rheumatology, 1997. Vol 36. Pag 32- 37.
10. Düzgün. N, Sahin. M, Genc. Y, Tutkak. H, Antinucleosome Antibodies and Systemic Lupus Erythematosus, Ankara, Turkey, 2007. Vol 1109. Pag 421- 428.
11. Janeway. C, Travers. P, Walport. M, Shlomchik. MJ, Inmunobiología, Segunda edición, Masson, 2003.
12. Marto. N, Bertolaccini. ML, Calabuig. E, Hughes GRV, Khamashta. MA, Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus, Annals of the Rheumatic Diseases, 2005. Vol 64. Pag 444 – 448.

13. Meyer. O, Nicaise. PR, Cadoudal. N, Grootenboer. SM, Palazzo.E, Hayem. G, Dieudé. P, Chollet. SM, Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus, Paris, France, Arthritis Research & Therapy, 2009. Vol 11. Pag 1- 8
14. Molina J, Molina JF, Fundamentos de Medicina Reumatología, sexta edición, CIB, Medellín, Colombia 2005.
15. Moura. C, Lima. I; Anti-C1q Antibodies: Association With Nephritis and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus; Journal of Clinical Laboratory Analysis; 2009. Vol 23. Pag 10- 23.
16. Oelzner. P, Deliyska. B, Fünfstü. R, Hein. G, Herrmann. D, Stein. G, Anti-C1q antibodies and antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus – relationship with disease activity and renal involvement, Clinical Rheumatology, 2003. Vol 22. Pag 271- 278.
17. Potlukova.E, Kralikova.P; Complement Component C1q and Anti-C1q Antibodies in Theory and in Clinical Practice, REVIEW, Praga, República Checa, 2008. Vol 67. Pag 423 – 430.
18. Siegert. CE, Daha. MR, Tseng. C, Coremans. I, Breedveld. FC, Predictive value of IgG Autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus, Annals of the Rheumatic Diseases, 1993. Vol 52. Pag 851 – 856.
19. Sinico. RA, Radice. A, Ikehata. M, Giammarresi. G, Corace. C, Arrigo. G, Bollini. B, Vecchi. M, Anti-C1q Autoantibodies in Lupus Nephritis Prevalence and Clinical Significance, Palermo, Italy, New York Academy of Sciences, 2005. Vol 1050. Pag 193 – 200.
20. Sisó. A, Historia Natural de la Nefropatía Lúpica; Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona; Departamento de Medicina; Barcelona, España. 2008.
21. Trendelenburg. M, Lopez. M2, Potlukova. E, Moll. S, Regenass. S, Bacchi. V, Martinez. A, Jancova. E, Picazo. M, Honsova. E, Tesar. V, Sadallah. S, Schifferli. J, High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis, Advance Access publication, 2006. Vol 21. Pag 3115 – 3121.
22. Vélez. H; Rojas. W; Nefrología fundamentos de Medicina; Corporación para investigaciones Biológicas; Cuarta edición; Medellín Colombia; 2003.

Anexo 1

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión Artículos	Criterios de exclusión Artículos
<ol style="list-style-type: none">1. Artículos de bases de datos indexados Wolkers Kluwer – Science Direct – Interscience – PubMed – Medline – Embase – Breme – Ovid Sp – Cochrane.2. Auto acs anti-C1q y Antinucleosoma entre los años 1993 – 2009.3. Con Lupus Eritematoso Sistémico que según los Criterios Internacionales validados por ACR.4. El diagnostico de los pacientes Con Nefritis Lúpica debe ser por biopsia renal.5. Sin límite de edades, género, raza ni actividad de la enfermedad.6. Se incluirán los estudios que arrojen o entreguen resultados por niveles plasmáticos de los Auto acs anti-C1q y Antinucleosoma o resultados de ambos Acs.7. Ingles, Español.8. Revistas con revisiones por pares (Peer review)9. La técnica de detección de los Auto acs anti-C1q y Antinucleosoma sea por ELISA.	<ol style="list-style-type: none">1. Otros idiomas diferentes al Ingles, Español.2. Artículos que evalúen los niveles de Auto acs anti-C1q y Antinucleosoma en otras enfermedades.3. Los resultados de los Auto acs anti-C1q y Antinucleosoma sean estudiados en poblaciones diferentes a humanos.4. Artículos que no permitan la obtención de los datos de los Auto acs anti-C1q y Antinucleosoma en los casos.5. Artículos de literatura gris.6. Artículos que informan otras técnicas para la detección de los Auto acs anti-C1q y Antinucleosoma diferentes a ELISA.7. Artículos en los cuales no sean patrocinados por casas comerciales.8. Artículos en los cuales el desenlace principal sea el estudio de Auto acs diferentes a los de esta revisión. (Auto acs anti-C1q y Antinucleosoma)9. Artículos no indexados próximos a publicar.