



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

Marcadores clínicos, psicológicos y moleculares en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico

Elena Noris-García ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5842-6651>

María A Robinsón Agramonte ³ <https://orcid.org/0000-0002-8879-3839>

María Eugenia Lánigan Gutiérrez ² <https://orcid.org/0000-0002-5626-1539>

Minerva Montero Díaz ⁴ <https://orcid.org/0000-0003-2108-5499>

Reina Rodríguez Mesa ² <https://orcid.org/0000-0003-2871-2689>

Yanaisy Álvarez Contreras ¹ <https://orcid.org/0009-0004-4330-6904>

Bárbara A Hernández Hernández ⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4837-7355>

Yamile García Villar ¹ <https://orcid.org/0000-0003-1135-5803>

¹ Instituto de Nefrología Dr. Abelardo Buch López. La Habana, Cuba

² Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Joaquín Albarrán. La Habana, Cuba

³ Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba

⁴ Instituto de Cibernética, Matemática y Física. La Habana, Cuba

⁵ Centro de Neurociencia de Cuba. La Habana, Cuba

* Autor para la correspondencia: anoris@infomed.sld.cu

RESUMEN

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Introducción: La caracterización integral de los enfermos con lupus eritematoso sistémico es una necesidad para el logro de un diagnóstico más preciso. **Objetivo:** Describir las características clínicas-neuroinmunológicas y psicológicas que distinguen a los pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico, como una herramienta alternativa que contribuya al diagnóstico de esta enfermedad. **Métodos:** Se caracterizaron 149 enfermos cubanos con esta enfermedad; basado en los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1997 y a la luz de las leyes actuales de la Psiconeuroendocrinología. **Resultados:** Se demostró que 2 combinaciones con solamente 3 criterios diagnósticos (anticuerpos antinucleares+ alteraciones inmunológicas + afectación renal y anticuerpos antinucleares+ alteraciones inmunológicas + eritema malar), son suficiente para clasificar a la población de pacientes cubanos. El análisis de los autoanticuerpos mostró, un predominio de los anticuerpos antinucleares (85,2%), los anti-dsDNA (67%) y los antinucleosomas (49%). El estudio combinado de los anti-dsDNA y antinucleosomas resultó ser mejor predictor de la nefritis lúpica que su análisis individual. Desde el punto de vista psicológico, los enfermos presentaron una baja autoestima, una alta vulnerabilidad al estrés y la combinación de ansiedad-depresión como síntomas psicopatológicos más frecuentes asociados a eventos estresores familiares y laborales. La manifestación neurológica más frecuente fue polineuropatía lúpica que se caracterizó por ser asimétrica, sensitivo-motora y con un patrón de daño axomielínico. La proteína S100B resultó un potencial marcador diagnóstico para esta complicación. **Conclusiones:** Este estudio aportó un nuevo enfoque basado en evidencias clínicas, biológicas y psicológicas, para la evaluación del diagnóstico integral y temprano de pacientes con lupus eritematoso sistémico en Cuba, lo que favorece la aplicación de una intervención más certera en estos enfermos.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; ACR-97; estrés; polineuropatía periférica, proteína S100 beta

Clinical, psychological and molecular markers in Cuban patients with systemic lupus erythematosus

ABSTRACT

Introduction: The holistic characterization of patients with systemic lupus erythematosus is a need to achieve a more precise diagnosis. **Objectives:** To describe the clinical-neuroimmunological and psychological features that distinguish Cuban patients with systemic lupus erythematosus, as an alternative tool that contributes to the diagnosis of this disease. **Methods:** 149 Cuban patients with this disease were characterized; based on the criteria of the American College of Rheumatology-1997 according to the current laws of Psychoneuroendocrinology. **Results:** It was demonstrated that two combinations of only three diagnostic criteria (antinuclear antibodies + immunological disorder + kidney involvement and antinuclear antibodies + immunological disorder + malar erythema) could be enough to classify the population of Cuban patients. The analysis of autoantibodies showed a predominance of antinuclear antibodies (85.2%), anti-dsDNA (67%) and antinucleosomes (49%). The combined study of anti-dsDNA and antinucleosomes turned out to be a better biomarker of lupus nephritis than their individual analysis. From a psychological point of view, patients presented low self-esteem, high vulnerability to stress and the combination of anxiety-depression as the most frequent psychopathological symptoms associated with stressful family and work events. The most frequent neurological manifestation was lupus polyneuropathy, which was characterized by being asymmetric, sensory-motor, and with an axomyelinic damage pattern. The S100B protein was a potential diagnostic marker for this complication. **Conclusions:** This study provided a new approach, based on clinical, biological and psychological evidence, for the holistic evaluation and early diagnosis of patients with systemic lupus erythematosus in Cuba, which support the application of a more accurate intervention in these patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus; ACR-97; stress; peripheral polyneuropathy, S100 beta protein

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por manifestaciones clínicas y serológicas diversas; con dependencia de la región geográfica, el sexo y el origen racial. ⁽¹⁾ Sin embargo, estas diferencias no están completamente descritas en la literatura. Los estudios sobre este tema se han realizado, principalmente, en países europeos y en los EE.UU., por lo que se carece de estudios en pacientes de la región del Caribe. ⁽²⁾ Estas diferencias clínicas y serológicas, entre los pacientes de diferentes latitudes y de un mismo país, constituye una de las principales causas que dificultan el diagnóstico del LES. ⁽³⁾

El diagnóstico constituye un gran desafío clínico y su confirmación generalmente ocurre en etapas intermedias o avanzadas de la enfermedad, en presencia de afectación

de órganos vitales como el riñón y el sistema nervioso. La nefritis lúpica, (NL) aparece entre el (50-75) % de los pacientes y aumenta la mortalidad por el riesgo de enfermedad renal crónica. De ellos alrededor del 25 % necesitará un tratamiento sustitutivo renal. ⁽⁴⁾ Por su parte, si bien las manifestaciones neuropsiquiátricas (NPLES) son una de las complicaciones más frecuentes e invalidantes de la enfermedad, son generalmente subdiagnosticadas y poco estudiadas. ⁽⁵⁾ Entre estas manifestaciones resulta relevante la polineuropatía lúpica, cuyo diagnóstico requiere la identificación de nuevos biomarcadores que permitan diferenciarla de otras comorbilidades que presentan estos pacientes. ^(6,7)

No obstante, a los avances logrados en el tratamiento, el diagnóstico sigue siendo tardío y desfavorable en el pronóstico de la enfermedad en muchos pacientes. Existen evi-

dencias que demuestran que el diagnóstico temprano, marca un mejor pronóstico (menor número de crisis y necesidad de hospitalización) en los pacientes diagnosticados en los 6 primeros meses de aparición de los síntomas. ⁽⁸⁾

Aunque se conoce poco sobre la etiopatogenia del LES, se sugiere la participación de factores genéticos y ambientales. ⁽⁹⁾ Cada día se le presta mayor atención al estrés, entre los factores ambientales, como desencadenante de la enfermedad y de las crisis. Las evidencias que apoyan esta asociación son limitadas, sin que se haya podido confirmar si estas alteraciones psicopatológicas son consecuencias o causas del incremento en la actividad de la enfermedad. ^(10,11,12) Sin embargo, otros factores moduladores del estrés que brindan más información, como la vulnerabilidad del estrés, la autoestima, la fortaleza personal, han sido poco explorados en esta enfermedad. ⁽¹³⁾

En los últimos años se ha incrementado el número de publicaciones que abordan las diferentes aristas del LES. Sin embargo, la mayoría considera al paciente lúpico sin integrar los aspectos orgánicos y psicológicos, por lo que el altamente complejo binomio estrés-enfermedad continúa sin esclarecer. ^(14,15)

El presente trabajo está dirigido a estudiar las principales características clínicas y serológicas, presentes en pacientes cubanos con LES, según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología ACR-97 ⁽¹⁶⁾ y abordar el análisis integral de la enfermedad, desde la interacción del estrés con elementos moleculares de los sistemas nervioso, endocrino e inmune, como una herramienta alternativa que contribuya al diagnóstico de esta enfermedad y sus complicaciones.

MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en 652 pacientes, que acudieron a la consulta de psiconeuroinmunología del Instituto Nacional de Nefrología Dr. Abelardo Buch López, de La Habana, Cuba, con el diagnóstico de una probable enfermedad autoinmune. Estos pacientes quedaron clasificados en 2 grupos: pacientes con LES (si cumplían al menos 4 de los 11 criterios planteados por ACR-97) y controles (si cumplían con los criterios de otras enfermedades autoinmunes sistémicas). Se excluyeron del estudio las mujeres embarazadas y aquellos individuos con diagnóstico de enfermedad autoinmune, antes de los 18 años de edad, o los que eran incapaces de dar un consentimiento válido. Se identificaron 149 pacientes con LES y 151 con otras enfermedades autoinmune, que constituyeron el grupo control. A través de un formulario se recogieron aspectos sociodemográficos, todos los criterios clasificatorios ACR-97 presentados hasta el momento del estudio, síntomas psicológicos autopercebidos y los antecedentes de eventos estresores.

El diagnóstico de la afectación renal fue realizado por nefrólogos basado en las alteraciones del sedimento urinario y la histología de la biopsia renal. Para la evaluación del perfil psicológico se emplearon los siguientes instrumentos: Cuestionario de vulnerabilidad al estrés de Miller y Smith, inventario de autoestima de Coopersmith, inventario de fortaleza personal de Bagés Kobasa, todos validados en la población cubana. ^(17,18) La muestra para la evaluación psicológica quedó conformada por: 98 pacientes con LES, 74 con enfermedades autoinmune no LES y 52 controles supuestamente sanos.

El diagnóstico de NPLES se estableció según la nomenclatura del Colegio Americano de Reumatología del 1999. ⁽¹⁹⁾ El estudio de neuroconducción mixto fue realizado en el equipo Neuronic 5 (Neuronic SA), en el Centro de Neurociencias de Cuba.

Estudio de laboratorio

Para la evaluación del perfil autoinmune se empleó un ensayo inmunoenzimático (ELISA) Orgentec Diagnostika GmbH, Alemania. Para la estimación cuantitativa de los niveles séricos del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF de sus siglas en inglés) se empleó un ELISA (Promega, Charbonnières, Francia), acorde a las instrucciones de sus productores. La determinación de los niveles séricos de S100B se efectuó mediante un ELISA, desarrollado en la Universidad Federal de Río Grande del Sur, Brasil, según lo previamente descrito. ⁽²⁰⁾ El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Nefrología y todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Método estadístico

Se utilizó el paquete estadístico Statistics for Windows (Statsoft, versión 8.0). Se calcularon las frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas. Se realizaron pruebas de comparación de proporciones del número de pacientes con la presencia de cada una de las manifestaciones clínicas entre los grupos (pacientes con LES y pacientes No-LES) y prueba χ^2 de homogeneidad para probar si las proporciones poblacionales eran semejantes.

Se empleó la técnica de análisis de correspondencias múltiple para demostrar las posibles asociaciones entre los criterios y la enfermedad. Se realizó un análisis frecuencial de las configuraciones considerando las variables con mayor relevancia clínica y estadística para identificar combinaciones típicas de criterios, relacionadas con los pacientes con LES.

Para las variables cuantitativas, según su distribución, los datos fueron representados como media \pm desviaciones estándar y medianas y rango intercuartil (IQR; [25-75] percentiles). Para su comparación entre el grupo control y el grupo de

pacientes con LES se utilizó la prueba de T *student* o la prueba U de Mann-Whitney, para datos paramétricos y no paramétricos respectivamente. Las comparaciones entre múltiples medianas se realizaron a través de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis, seguido del test de Dunn de comparaciones múltiples como prueba *post hoc*.

Para analizar la capacidad discriminadora de S100B de pacientes con y sin polineuropatías se le calculó el área bajo la curva ROC (de sus siglas en inglés *Receiver Operating Characteristic Curve*) con un intervalo de confianza del 95 %. Se consideró en todos los casos una significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De las 149 personas con LES el 94 % fueron mujeres, la razón mujer/hombre fue 15:1, con una edad media al momento del estudio de (47 ± 11) años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de (8 ± 8) años. En el grupo control (personas no-LES) el 92 % fueron mujeres con una edad media de (47 ± 12) , la razón mujer/hombre fue 12:1 y el tiempo medio de evolución de la enfermedad de (6 ± 7) años.

Caracterización clínica y serológica de los pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico según los criterios del Colegio Americano de Reumatología-97

Al comparar el comportamiento de los criterios ACR-97 en los grupos de pacientes cubanos con LES y no-LES observamos que los criterios ACR-97, menos frecuentes, para am-

bos grupos fueron la serositis, las alteraciones hematológicas y del sistema nervioso central (SNC). La prueba de χ^2 de homogeneidad permitió corroborar la diferencia significativa entre las proporciones para la mayoría de los criterios, excepto para la artritis y las alteraciones del SNC. Dado que, para la clasificación del lupus según estos criterios, adquieren más relevancia los efectos acumulativos entre ellos, se evaluó su asociación siguiendo un análisis de correspondencias múltiples (figura 1).

EL análisis frecuencial de las configuraciones permitió determinar los patrones de categorías de las variables (configuraciones) en cada grupo, con una frecuencia diferente a la esperada. El análisis se realizó a partir de las variables de mayor interés clínico y significación estadística (afectación renal, presencia de ANA positivo, alteraciones inmunológicas y eritema malar).

La tabla 1 muestra las configuraciones típicas que discriminan las diferencias entre los 2 grupos. La presencia de 4 características constituye en la actualidad una configuración discriminadora (tasas desproporcionadas en los grupos comparados) para el diagnóstico del LES, sin embargo, en este trabajo demostramos que la presencia de sólo 3 manifestaciones, constituyó una configuración típica entre los enfermos de LES, resultado observado por primera vez en esta población de pacientes.

Por su parte en el estudio serológico los autoanticuerpos más frecuentes encontrados en los pacientes con LES fueron: ANA (84 %), Anti-dsDNA (67 %), antinucleosoma (An-

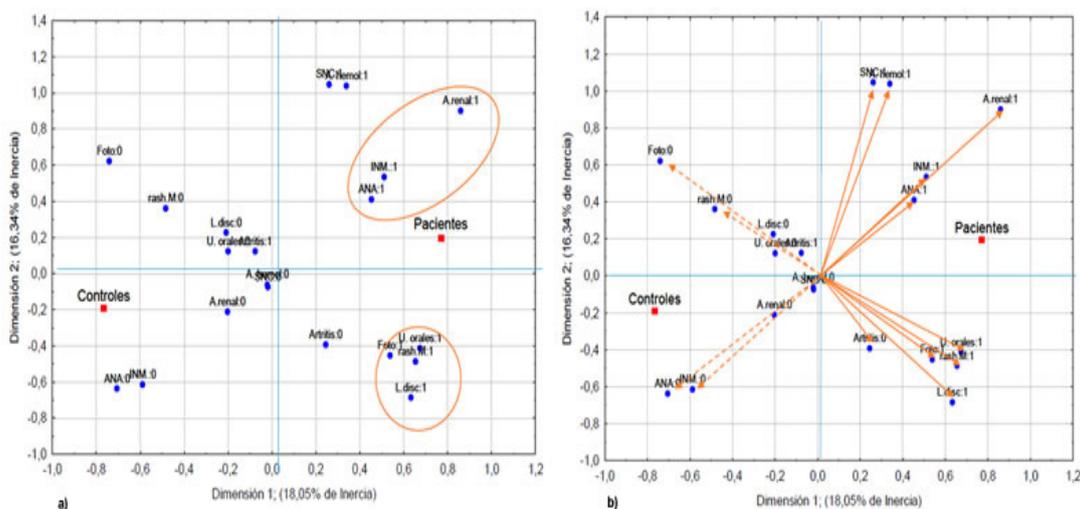


Fig. 1. Análisis de correspondencias múltiples de los criterios ACR-97. La figura muestra un mapa de asociación entre los criterios y los grupos (LES y no-LES). El cero indica la ausencia y el número 1 la presencia de las categorías. Pacientes, grupo LES; controles, grupo no-LES; L discoide, lesión discoide; foto, fotosensibilidad; U oral, úlceras orales; *rash* M, *rash* malar; INM, alteraciones inmunológicas; SNC, alteraciones del sistema nervioso central; A renal, afectación renal; A hemo, alteraciones hematológicas

Tabla 1. Combinación de categorías y su frecuencia en los grupos con la enfermedad o no lupus eritematoso sistémico

Eritema Malar	Alteración renal	ANA	Alteraciones inmunológicas	Frecuencia observada	
				LES	no-LES
Configuraciones discriminatorias					
+	+	+	+	22	0
	+	+			
-	+	+	+	22	0
	+	+			
+	-	+	+	38	0
Configuraciones no Discriminatorias					
+	+	+	-	1	0
+	+	-	+	1	0

tiNuc) (49 %), anti-SS-A (42 %) y antifosfolípido (43 %). Mientras que fueron menos representativos los autoanticuerpos: anti-SM (15 %), anti-RNP (9 %), anti-Cem B (9 %), anti-Jo-1 (9 %), anti-Scl-70 (6 %) y ANCA (6 %).

A través de la prueba de χ^2 , se demostró una asociación significativa entre la NL y la positividad de los autoanticuerpos anti-dsDNA y anti-Nuc. La evaluación simultánea de los 2 anticuerpos mostró un 89 % de inmunoreactividad asociada a la NL, lo que aportó una mayor relevancia al diagnóstico con relación al estudio individual de los anticuerpos Anti-dsDNA (84 %) y anti Nuc (76 %).

Características psicopatológicas y algunas variables del estrés en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Los síntomas psicopatológicos más frecuentes en el estudio fueron la combinación de ansiedad y depresión (SAD), y la ansiedad en pacientes con LES y la ansiedad en el grupo control. Al relacionarlos con la intensidad de los síntomas autopercebidos se observa que en los pacientes con LES lo más frecuente y de mayor intensidad fue SAD (50 %) la ansiedad (48 %) y la combinación síntomas de SAD y psicóticos (4 %). En el grupo control apareció la ansiedad, pero con intensidad moderada para un 6 %.

Los eventos estresantes que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con LES fueron los problemas familiares y los laborales, percibidos de gran impacto, no así en el grupo control que a pesar de tener también en sus vidas la presencia de estos eventos fueron percibidos de carácter moderado. Las variables moduladoras del estrés incluidas (vulnerabilidad al estrés, autoestima y fortaleza personal) pre-

sentaron un comportamiento muy similar en los grupos LES y no-LES, no así con el grupo de sujetos sanos, de las que difirieron significativamente (figura 2).

Biomoléculas asociadas a trastornos neuropsiquiátricos en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico

Los valores de S100B y BDNF se evaluaron en los 47 pacientes con LES y 20 sujetos supuestamente sanos. Los pacientes con LES fueron estratificados en pacientes con y sin manifestaciones NP. Para homogenizar las poblaciones y disminuir posibles sesgos, se consideraron también los factores: edad, sexo, color de la piel, tiempo de evolución, niveles de autoanticuerpos y la presencia de NL. No se encontraron diferencias significativas entre estas variables para los grupos estudiados. La muestra quedó constituida con 35 pacientes NPLES de ellos 26 presentaron polineuropatías y el resto otras manifestaciones neuropsiquiátricas y 12 no presentaron NPLES.

Al analizar los niveles séricos de S100B y de BDNF en relación a la presencia o no de manifestaciones NP (figura 3), se encontró un aumento significativo de S100B en el grupo de NPLES (0,031; 0,017–0,042) comparado con el grupo control y el grupo no-NPLES (0,017; 0,013–0,030), (Kruskal–Wallis seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Dunn $p = 0,0081$) (figura 3a). Los niveles de S100B en pacientes no-NPLES no difirieron de los controles. Por otro lado, los niveles séricos de BDNF (figura 3b) en los pacientes NPLES (4,541; 3,295–5,315) no difirieron de los grupos control y no-NPLES (4,236; 3,024–5,349) (prueba de Kruskal–Wallis seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Dunn. ($p = 0,7$).

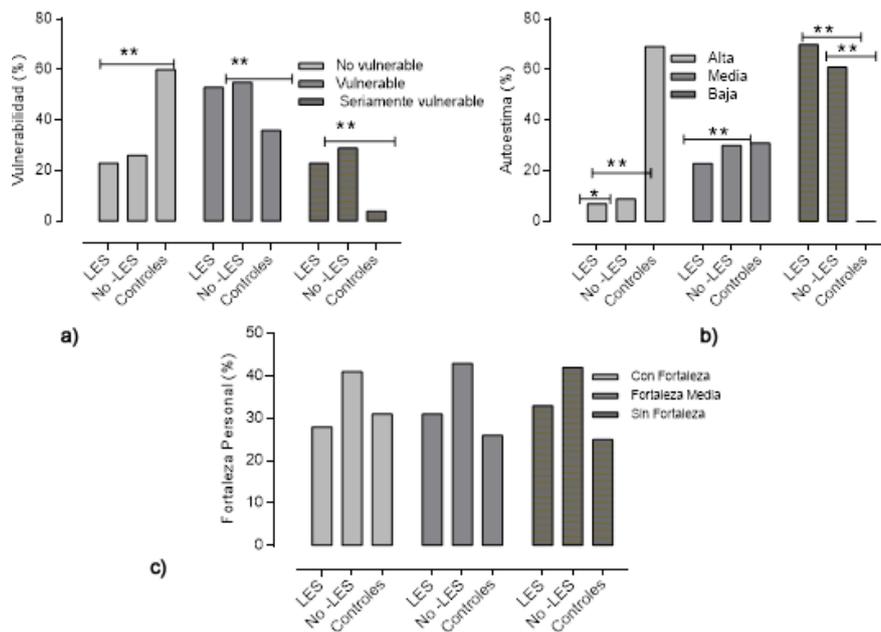


Fig. 2. Variables moduladoras del estrés entre los grupos a) Vulnerabilidad al estrés, b) autoestima, c) Fortaleza personal * diferencias significativas ($p < 0,05$ prueba χ^2)

La polineuropatía periférica se presentó en 26 (55 %) de los 47 pacientes con LES evaluados. En el estudio de neuroconducción observamos una polineuropatía esencialmente sensitivo-motora (63 %), con daño axono-mielínico (67 %) con una distribución simétrica (58 %) que afectaba los miembros superiores e inferiores en un 50 %.

La validez de los niveles de S100B para discriminar los sujetos con y sin polineuropatías periférica fue estimada por

la curva ROC (figura 4). Los niveles séricos de S100B demostraron una buena capacidad discriminadora para las polineuropatías periféricas en el LES (área bajo la curva 0,742 ($p = 0,021$)). El punto de corte para la polineuropatía periférica de 0,022 ng/ml mostró una sensibilidad del 81 %, y una especificidad del 67 %. La asociación entre los niveles de S100B y la presencia de polineuropatía fue significativa según el coeficiente de concordancia Kappa ($p = 0,033$).

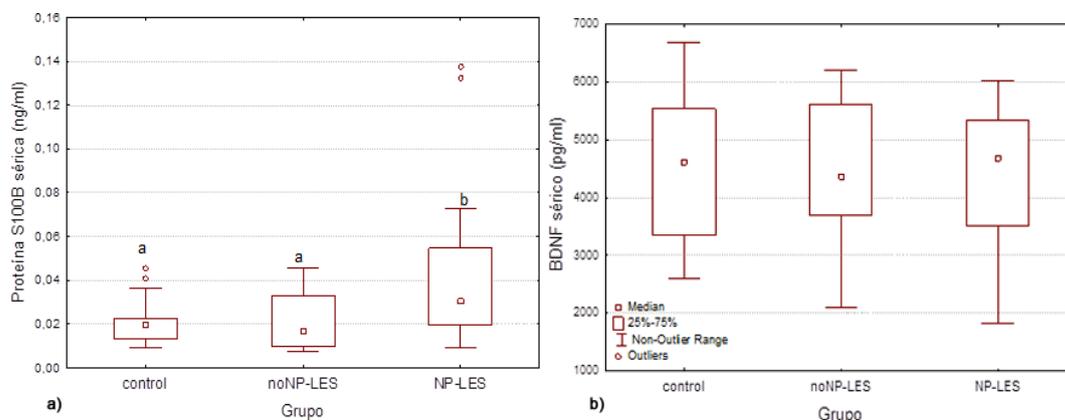


Fig. 3. Niveles séricos de S100B y BDNF en pacientes con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas. Los valores están representados como medianas \pm rango intercuartil. Los valores extremos se muestran por separados. Las diferencias estadísticas entre los grupos control, NPLES y no-NPLES están indicadas con las letras a y b (prueba de Kruskal–Wallis seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Dunn, para $p < 0,05$); BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; NP, neuropsiquiátrico; LES: lupus eritematoso sistémico

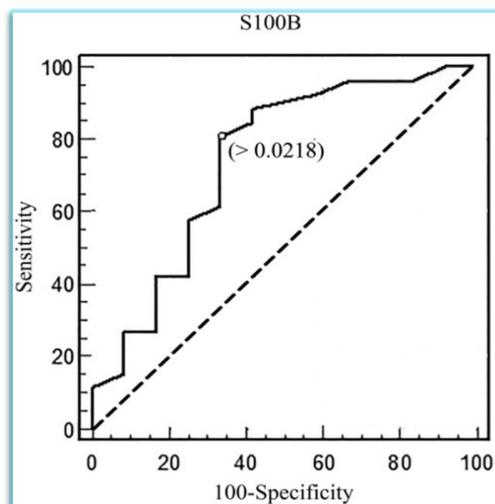


Fig. 4. Capacidad discriminatoria de S100B en la polineuropatía asociada al LES. Curva ROC. Los pacientes con NPLES fueron clasificados como con y sin polineuropatía periférica. Área debajo de la curva 0,742 ($p = 0,021$). Punto de corte: 0,021

DISCUSIÓN

Entre las manifestaciones clínicas del LES existen un gran número de síntomas y signos comunes a otras enfermedades como las infecciosas, el cáncer u otras enfermedades autoinmunes, lo que dificulta establecer el diagnóstico. ⁽²¹⁾ De ahí que con el objetivo de facilitar el diagnóstico se utilicen universalmente los criterios ACR-97, que si bien son dados como de clasificación para el LES, constituyen una guía clínica principal para su diagnóstico.

En sentido general las características clínicas y serológicas de estos pacientes aparecen, de manera paulatina, a lo largo de la enfermedad. ^(22,23,24) De ahí que en la clasificación del LES según los criterios ACR-97, cobran mayor valor los efectos acumulativos que aparecen en el curso evolutivo de la enfermedad, que la presencia de los criterios aislados. Por lo tanto, resulta interesante el hallazgo de combinaciones, que con sólo 3 características fueran suficientes para lograr una población homogénea en esta casuística.

Una de las limitaciones de los criterios ACR-97 es que, para clasificar un paciente como LES, se requiere al menos de 4 criterios. Esto influye en que el diagnóstico se realice en estadios más avanzados de la enfermedad cuando ya hay toma de órganos vitales. ^(22,25,26) Por lo tanto, poder conceptualizar la suficiencia que sólo 3 características permitan identificar un mayor número de pacientes con LES aportaría mayor evidencia clínica al diagnóstico en un estadio más temprano de la enfermedad, resultado obtenido por primera vez en este trabajo. Las 2 combinaciones de criterios propuestas: (ANA positivo + alteraciones inmunológicas + nefropatía lúpica) y (ANA positivo + alteraciones inmunológicas + eritema ma-

lar), están en concordancia con los resultados de este estudio en el que se distinguen 2 fenotipos fundamentales: 1 en que predomina el daño renal y otro en que las alteraciones cutáneas son las predominantes, demostrado por el análisis de correspondencias múltiples.

Identificar estas 2 poblaciones de forma temprana contribuiría, por una parte, al diagnóstico de aquellos pacientes con afectación renal en los cuales las otras manifestaciones clínicas sistémicas son escasas o nulas. Precisamente son estos pacientes los que muestran mejor pronóstico ante un tratamiento temprano, entre los que tienen NL. ⁽²⁷⁾ Por otra parte, permite clasificar personas con criterios presentes desde el inicio de la enfermedad, en más del 30 % de los pacientes lúpicos, lo que facilitaría el diagnóstico en este subgrupo antes que aparezcan daños en órganos vitales. ⁽²⁸⁾

La asociación significativa entre las variables mucocutáneas y la fotosensibilidad observada en este trabajo, sustenta la decisión tomada por grupo de colaboración clínica internacional para el estudio del LES (SLICC-2012) de excluir a la fotosensibilidad como criterio de apoyo al diagnóstico del LES, evitando así, la duplicidad de información. ⁽²⁹⁾ De otro lado, la asociación entre la afección renal, la positividad del ANA y las alteraciones inmunológicas, útiles para clasificar a un paciente como lúpico, reafirma el nuevo criterio postulado por SLICC, basado en la evidencia de una biopsia compatible con NL y la presencia de estos autoanticuerpos, como suficientes para clasificar a pacientes como LES. ⁽²⁹⁾

Si bien los criterios de clasificación del ACR-97 han sido los más utilizados internacionalmente, otros grupos

han tratado de identificar nuevos criterios. En el 2019 la Liga Europea contra el Reumatismo en colaboración con el Colegio Americano de Reumatología. (EULAR/ACR 2019) publicó nuevos criterios de clasificación. ⁽³⁰⁾ El presente trabajo se enfocó principalmente en los criterios ACR-97, sin embargo, demostró la presencia de un ANA positivo, criterio mandatorio de la EULAR/ACR 2019, está significativamente presente en la población cubana y respalda el hecho de que todas las combinaciones sugeridas por este trabajo, como útiles para clasificar un paciente como LES, incluyan este criterio. ⁽³⁰⁾

Por otra parte, entre los autoanticuerpos identificados en el LES, los anticuerpos antinucleares, anti-DNA y contra los antígenos extraíbles del núcleo, han sido los de mayor estudio y un pilar fundamental para su diagnóstico. ⁽³¹⁾ Debido a que las determinaciones de estos anticuerpos son costosas, es necesario evitar su uso indiscriminado; esto genera un aumento de resultados falsos positivos que conducen a errores en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes. ⁽³²⁾ Kokuina *et al.*, han señalado que la indicación indiscriminada de las pruebas diagnósticas en esta entidad, se debe principalmente, a la inexperiencia o desconocimiento acerca de su utilidad clínica sin embargo, no se pronuncia sobre la insuficiencia de trabajos en la literatura que aborden científicamente la vinculación de la presencia de autoanticuerpos con las diferentes manifestaciones clínicas del LES en una población determinada, de ahí el interés de este trabajo en contribuir a esta limitante. ⁽³³⁾

Existen evidencias de diferencias clínicas y serológicas a través de las poblaciones y regiones geográficas. ^(34,35) Esta heterogeneidad puede deberse a diferencias en los métodos empleados en su determinación y a la influencia de factores genéticos y ambientales. ⁽³⁶⁾ Todo esto argumenta la validez de esta investigación y la necesidad de que cada región establezca sus propios criterios sobre la base de evidencias clínico-serológicas, en cada población.

En este sentido, la presencia de ANA constituye un marcador muy sensible del LES, pues la gran mayoría de estos pacientes presenta al menos un ANA positivo en el curso de su enfermedad. ⁽³⁷⁾ La frecuencia de estos anticuerpos en el presente trabajo fue similar a lo reportado en otros estudios y ligeramente inferior o superior a lo observados en otras latitudes. ^(37,38,39) Debido a esta variabilidad entre las poblaciones y que cierta proporción de pacientes (1-20) % son serológicamente negativos, algunos investigadores no admiten considerar al ANA como marcador del LES. ⁽³⁷⁾ Desde la experiencia de esta casuística de pacientes, el estudio de los ANA es relevante para el diagnóstico de esta enfermedad.

Los anticuerpos anti-dsDNA, son uno de los biomarcadores más usados para el monitoreo del LES y existen evidencias que lo relacionan con la actividad de la enfermedad. ⁽⁴⁰⁾ La positividad de los anti-dsDNA en este trabajo, fue similar a lo reportado en la población blanca y latinoamericana en la cohorte GLADEL, superior a otros reportes, pero inferior a otras cohortes. ^(41,42,43,44,45) Estos resultados apoyan la hipótesis de que diferencias regionales, pueden reflejar una variabilidad en la prevalencia de los anti-dsDNA en el LES a nivel mundial.

A pesar que los anticuerpos anti-Sm son altamente específicos del LES, su relación con manifestaciones clínicas y la actividad de la enfermedad no han sido del todo determinadas. ⁽⁴⁶⁾ La baja frecuencia de estos anticuerpos, observada en la presente investigación, es comparable con los resultados descritos en pacientes cubanos y latinoamericanos, pero inferior a otras regiones asiáticas y en poblaciones afroamericanas. ^(24,41,47,48) Aunque estos anticuerpos forman parte de los criterios ACR-97, dados su baja sensibilidad, no deben indicarse con fines de pesquisas, al menos en la población cubana.

Los anticuerpos antifosfolípidos (aFL) también forman parte de los criterios de clasificación del LES. Aunque el peso de este criterio ha recibido críticas principalmente, por las fluctuaciones en su seroconversión en el curso de la enfermedad, los resultados de este estudio, concuerdan con el rango aceptado en la literatura y apoyan su importancia en el diagnóstico del LES. ^(24,49,50)

En lo referente a los autoanticuerpos característicos de enfermedades autoinmunes no lúpica, los autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, criterios diagnósticos del síndrome de Sjogren (SS), están presentes en el 25 % de los pacientes con LES, incluso sin manifestaciones sugestivas de un SS secundario. ^(51,52) Esta investigación reportó una frecuencia similar a la encontrada por Kokuina *et al.* en la población cubana y en la cohorte GLADEL, principalmente para los anti-Ro/SSA y sugiere considerar el estudio de estos anticuerpos en el diagnóstico de la población cubana con LES. ^(53,41)

Otro de los anticuerpos no incluidos en los criterios de clasificación del LES, que revisten gran importancia diagnóstica, son los anticuerpos antinucleosomas (anti-Nuc). ⁽⁴⁷⁾ Si bien los métodos para su medición están disponibles desde hace más de 15 años, con buena sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del LES, su determinación en estos enfermos se realiza esporádicamente, posiblemente porque estos autoanticuerpos no forman parte de los criterios de clasificación del LES y al desconocimiento de su utilidad. ⁽⁵⁴⁾

La frecuencia de los anti-Nuc en este estudio fue superior a la encontrada para otros anticuerpos mejor identificados como criterio de clasificación para el LES, como los anti-Sm y los aFL. Esta frecuencia sustenta la propuesta de

Samy, de reconsiderar en los criterios serológicos del LES la presencia de anti-Nuc.⁽⁵⁵⁾ Al mismo tiempo que respaldan su validez para la población cubana.

Cuba es un país con determinadas peculiaridades geográficas, con una gran mezcla racial y cultural, lo que hace que el LES, en la población cubana exhiba características propias.⁽⁵⁶⁾ De ahí la necesidad de una adecuada caracterización de estos pacientes, para una mejor y precoz identificación de las manifestaciones asociadas a la enfermedad en este país, con extensión a otros países de esta región. Las asociaciones encontradas en este trabajo, con relación a los criterios clínicos y serológicos, podrían interpretarse desde una perspectiva clínica para ayudar a conformar criterios diagnósticos mejor definidos en la población de enfermos cubanos.

Autoanticuerpos y daño renal

Una de las funciones más afectadas en el LES es la función renal, con un impacto significativo en la morbi-mortalidad de estos pacientes.^(57,58) En las etapas iniciales del daño renal, como la NL silente, el uso de parámetros convencionales de laboratorio, no siempre es útil para su diagnóstico y monitoreo y aunque la biopsia constituye la regla de oro, tiene limitaciones y contraindicaciones por ser un proceder invasivo. De igual manera, no existen biomarcadores validados para el estudio de la NL a gran escala que contemplen las diferencias geográficas.⁽⁴⁰⁾ Por lo tanto, es necesario buscar nuevos biomarcadores de mayor sensibilidad y exactitud diagnóstica del daño renal, que permitan monitorear la respuesta al tratamiento y detectar el daño en estadios iniciales; lo que abre la oportunidad de prevenir su progresión hacia la insuficiencia renal crónica.^(4,57)

Existen evidencias de que los anticuerpos anti-dsDNA y anti-Nuc están involucrados en la patogenia de la NL y, por ende, pueden ser útiles como biomarcadores diagnósticos de esta afección. No obstante, no existe un criterio unificado de la utilidad de estos anticuerpos para el daño renal, ni sobre su verdadero papel patogénico.^(3,58,59) Algunos autores han publicado sobre la asociación entre los niveles de anti-dsDNA o anti-Nuc y la NL, mientras que otros niegan tal asociación.^(3,60,61,62,63) Por su parte, otros autores tratan de demostrar cuál de los 2 anticuerpos, anteriormente mencionados, resulta más adecuado para su uso en la práctica clínica.^(54,55,64) En el presente estudio se observó una asociación significativa para los niveles séricos de anticuerpos anti-dsDNA y anti-Nuc con la NL, similar a lo reportado en la población cubana por Kokui-na *et al.*, quienes observaron asociación significativa para ambos autoanticuerpos con la actividad de la NL.⁽⁶⁵⁾

El presente estudio argumenta la relevancia de estos anticuerpos para el diagnóstico de la NL y nos auxilia, espe-

cialmente, como una herramienta orientadora, para la selección de los pacientes que requieran de una biopsia renal, así como para la ulterior confección del informe diagnóstico de este proceder. Por otra parte, independientemente de las divergencias observadas en cuanto cuál de estos 2 anticuerpos es más relevante para el diagnóstico de la NL, todos estos estudios concuerdan con el presente, que estos biomarcadores no siempre coinciden en un mismo paciente es decir que existen pacientes anti-dsDNA positivo-anti-Nuc negativo y viceversa.^(3,54,60,62) A partir de estos resultados, se sugiere que la determinación simultánea de ambos autoanticuerpos aporta un mayor refinamiento a la confirmación del diagnóstico de NL, al menos para la población cubana.

Caracterización psicológica de pacientes con LES

En los últimos años se han incrementado el número de artículos que abordan la relación del estrés con el inicio y la exacerbación del lupus, pero no se han establecidos los mecanismos etiopatogénicos que sustentan esta relación.^(66,67) Los resultados al comparar las variables moduladoras del estrés en pacientes con enfermedades autoinmunes (LES y no-LES) y una población supuestamente sana, fueron los esperables. En el grupo de pacientes no-LES estaban representadas enfermedades como SS, artritis reumatoide y esclerosis sistémica, en las que se describen su vinculación con el estrés.^(68,69)

A partir de estos resultados, es posible proponer la hipótesis que el impacto del estrés en el lupus, es consecuencia de la interacción de los eventos estresores sobre un sujeto genética y psicológicamente susceptible, con modelos de personalidad vulnerable al estrés y autoestima baja, que lleva al inicio de la enfermedad. Posteriormente, el propio impacto de padecer una enfermedad crónica y las limitaciones físicas, psíquicas y sociales que la acompañan, establecen un ciclo altamente nocivo para el paciente difícil de romper. A pesar, de las numerosas evidencias de la influencia nociva del estrés en los pacientes con LES y el beneficio que reporta las intervenciones psicológicas en el plano mental y físico, las investigaciones que abordan esta temática son escasas comparadas con las que abordan los problemas somáticos en el curso de la enfermedad.⁽⁷⁰⁾ Los resultados del actual estudio muestran, además, la necesidad de incluir la evaluación de los componentes psicológicos como parte del monitoreo de estos pacientes y son una contribución hacia una mejor comprensión de los trastornos psicológicos involucrados.

Manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico y biomarcadores

Aunque las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES (NPLES) se han asociado a una elevada morbimortalidad, su

diagnóstico sigue siendo difícil en parte por la no especificidad de estas manifestaciones observadas en asociación a otras comorbilidades y por la ausencia de una regla de oro diagnóstica. ⁽⁶⁵⁾ De ahí que, la investigación de nuevos biomarcadores constituya un desafío para la neuroinmunología moderna. ⁽¹⁵⁾

Pocos estudios han abordado el papel del BDNF y la proteína glial S100B como biomarcadores de NPLES, por lo que su relevancia clínica aún está en investigación. ^(71,72) Según la literatura revisada no existen estudios previos que evalúen de forma combinada estas 2 proteínas en un mismo paciente con estos fines. Recientemente, se ha descubierto que la proteína S100B extracelular, puede actuar como un patrón asociado al daño e interactuar con los receptores para los productos finales de la glicosilación avanzada y de esta forma, desencadenar una respuesta inflamatoria. ⁽⁷³⁾ Esta acción sobre el sistema inmune pudiera explicar los hallazgos de los niveles elevados de esta proteína en NPLES.

Dada la diversidad de manifestaciones NPLES y las diferencias en su mecanismo patogénico decidimos centrarnos en el estudio de las polineuropatías por ser una de las manifestaciones menos estudiadas a pesar de su significativo impacto en la calidad de vida. ⁽⁷⁴⁾

De hecho, la polineuropatía periférica ha sido subestimada en muchas cohortes de LES, principalmente en aquellos en que no se realizan estudios de neuroconducción (ECN). ⁽⁷⁵⁾ En este trabajo se realizó estudios de ECN en todos los pacientes y la incidencia de neuropatía fue elevada, parecida a otros reportes con similar metodología. ^(76,77)

Según la literatura revisada no existen reportes de estudios dedicados a pacientes cubanos con polineuropatía lúpica, con utilidad como punto de referencia. Los reportes de la literatura internacional coinciden con las características descritas en este estudio, excepto el predominio observado del daño axo-mielínico sobre el daño axonal. ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ Aunque no se tiene una explicación para este hallazgo, se debe resaltar la importancia de realizar estudios neurofisiológicos a los pacientes cubanos con LES, en vista a detectar el daño neuronal en una etapa de menor compromiso neural. ⁽⁷⁸⁾ El diagnóstico temprano de las polineuropatías permite una evolución más favorable al evitar o disminuir cambios irreversibles como la atrofia muscular. ⁽⁷⁹⁾

El área bajo la curva ROC es el mejor indicador global de la precisión de una prueba diagnóstica, cuando los resultados son medidos cuantitativamente, pues establece un nivel umbral por encima del cual el resultado de la prueba es considerado positivo. ⁽⁸⁰⁾ Este proceder corroboró la utilidad de la proteína S100B, en el diagnóstico de la polineuropatía asociada al LES. ⁽⁸¹⁾

La potencialidad de la proteína S100B como marcador de manifestaciones NPLES, refuerza la hipótesis del papel dual

de esta biomolécula como marcador de daño neurológico y de respuesta inflamatoria; hecho que ayuda a sustentar los principios de la psiconeuroinmunología de las interacciones entre los sistemas nervioso-inmune. La fuerte asociación observada entre los niveles séricos de S100B y la polineuropatía periférica, indica su utilidad diagnóstica.

Conclusiones

Los resultados de este trabajo responden a los principales retos que demanda el LES a nivel mundial y constituyen el primer acercamiento al estudio holísticos de los pacientes con LES, en el que se abordaron aspectos desde un nivel molecular (anticuerpos, factores neurotróficos) y psicológicos hasta aspectos ambientales como la influencia del estrés. ⁽⁸⁾ Esto permitirá nuevas investigaciones encaminadas a un estudio de esta enfermedad basado en las principales leyes que rigen la psiconeuroendocrinoinmunología y contribuirá hacia el desarrollo de una medicina cubana más humanista.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rekvig OP. Systemic Lupus Erythematosus: Definitions, Contexts, Conflicts, Enigmas. *Front Immunol.* 2018;9:387. DOI:10.3389/fimmu.2018.00387.
2. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Weiya Z. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology.* 2017;56:1945-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
3. Fava A, Petri MS. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019;96:1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
4. Magrans C, Llerena B, Barranco R, Leyva C. Enfermedades Glomerulares. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.425p. ISBN. 978-959-212-990.
5. Hirohata S. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment. Hyogo, Japan: Springer International; 2018. 189p. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-76496-2>
6. Stojan G, Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):144-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480>
7. Gheita TA, Noor RA, Abualfadl E, Abousehly OS, El-Gazzar II, El Shereef RR, *et al.* Adult systemic lupus erythematosus in Egypt: The nation-wide spectrum of 3661 patients and world-wide standpoint. *Lupus.* 2021;30(9):1526-3. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S1110-1164\(23\)00043-1/h0070](http://refhub.elsevier.com/S1110-1164(23)00043-1/h0070)
8. Piga M, Arnaud L. The Main Challenges in Systemic Lupus Erythematosus: Where Do We Stand? *J Clin Med.* 2021;10(2):243. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10020243>
9. Lanata CM, Ishan P, Joanne N, Kimberly T, Milena G, Manish P, *et al.* A phenotypic and genomics approach in a multi-ethnic cohort to subtype systemic lupus erythematosus. *Nature Commu-*

- nications [Internet]. 2019 [citado 2020 may 22];10:3902 Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11845-y>
10. Song H, Fang F, Tomasson G, Filip M, Arnberg K, Mataix D, *et al*. Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *JAMA*. 2018;319(23):2388-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7028>
 11. Palagini L, Mauri M, Faraguna U, Carli L, Tani C, Dell'Osso L, *et al*. Insomnia symptoms, perceived stress and coping strategies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(9):988-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0961203316631630>
 12. Mani A, Rostami A, Aflaki E, Ravanfar P. Temperament and character in patients with systemic lupus erythematosus. *Comprehensive Psychiatry*. 2018;80:104-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.09>
 13. Peralta-Ramírez M, Pérez-Mármol J, Castañeda-Cabestany M, Santos-Ruiz A, Montero-López E, Callejas-Rubio J, *et al*. Association between perceived level of stress, clinical characteristics and psychopathological symptoms in women with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36(3):434-41.
 14. Arce S. Inmunología clínica y estrés. En busca de la conexión perdida entre el alma y el cuerpo. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. 120p. ISBN 978-959-212-271-0.
 15. Noris-García E, Lanigan ME, Barbería D. Psiconeuroinmunología: Conexión entre la Mente y el Cuerpo. In: Robinson-Agramonte MA, editor. *Neuroinmunología Básica Aplicada*. Panama: Libromed; 2021. 275-94. ISBN 978-9962-9061-3-1.
 16. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism*. 1997;40:1725. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400928>
 17. Lánigan ME. Estudio de algunos factores relacionados con el estrés. [Tesis de Maestría]. La Habana: Facultad de Psicología; 2000.125p.
 18. Lopez L. Compendio de instrumento de evaluación psicológica. La Habana Editorial Ciencias Médicas; 2010.340 p.
 19. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheumatism*. 1999;42:599-608.
 20. Goncalves CA, Leite MC, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem*. 2008;41:755-76.
 21. Lockshin MD, Barbhuiya M, Izmirly P, Buyon JP, Crow MK. SLE: reconciling heterogeneity. *Lupus Sci Med*. 2019;4(6):1. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000280>
 22. Guibert ZM. Actividad lúpica y daño acumulado en una cohorte de pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico (LES). [Tesis Doctor en Ciencias Médicas]: Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre; 2009.146p.
 23. Alarcón GS, McGwin JR G, Rosemna JM, Uribe A, Fessler BJ, Bastian HM, *et al*. Systemic Lupus Erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology Criteria Prior to the occurrence of Criteria Diagnosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;51(4):609-15 <http://dx.doi.org/10.1002/art.20548>
 24. Al-Rasbi A, Abdalla E, Sultan R, Abdullah N, Kaabi JA, Al-Zakwani I, *et al*. Spectrum of systemic lupus erythematosus in Oman: from childhood to adulthood. *Rheumatology International*. 2018;38(9):1691-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4032-2>
 25. Aringer M, Dörner T, Leuchten N, Johnson SR. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint. *Lupus*. 2016;25:805-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0961203316644338>
 26. Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus*. 1999;8:586-95.
 27. Wang H, Gao Y, Ma Y, Cai F, Huang W, Lan L, *et al*. Performance of the 2019 EULAR/ACR systemic lupus erythematosus classification criteria in a cohort of patients with biopsy-confirmed lupus nephritis. *Lupus Science & Medicine* [Internet]. 2021 [citado 2021 11 mar];8:e0004588. Disponible en: <http://doi:10.1136/20Tlupus-2020-000458>
 28. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:687-94. Disponible en: <http://doi:10.1038/nrrheum.2013.103>
 29. Petri M, Orbai A, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al*. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34473>
 30. 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;78:1151-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>
 31. Nehring J, Schirmbeck LA, Friebus-Kardash J, Dubler D, Huynh-Do U, Chizzolini C, *et al*. Autoantibodies against albumin in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:2090. Disponible en: <http://doi:10.3389/fimmu.2018.02090>
 32. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and Management. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:3-13. Disponible en: <http://doi:10.1093/rheumatology/kew401>
 33. Kokuina E. Importancia de indicar e interpretar las pruebas de autoanticuerpos. *Revista Cubana de Medicina*. 2016;55(4):324-39
 34. Drenkard C, Lim SS. Update on lupus epidemiology: advancing health disparities research through the study of minority populations. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(6):689-96. Disponible en: <http://doi:10.1093/rheumatology/kew401>
 35. Conrad K, Dirk R, Reinhold D, Sack Ulrich. Autoantibody diagnostics in clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2012;113:207-11
 36. Mummert E, Fritzler MJ, Sjöwall C, Bentow C, Mahler M. The clinical utility of anti-double-stranded DNA antibodies and the challenges of their determination. *Journal of Immunological Methods*. 2018;459:11-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.05.014>
 37. Acosta-Merida A, Isenberg DA. Antinuclear antibodies seroconversion in 100 patients with lupus. *A Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4):656. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0022-1759\(17\)30521-5/rf0010](http://refhub.elsevier.com/S0022-1759(17)30521-5/rf0010)
 38. Rabbani MA, Siddiqui BK, Tahir MH, Bushra A, Shamim A, Shahid M, *et al*. Do clinical manifestations of Systemic Lupus Erythemato-

- tosis in Pakistan correlate with rest of Asia? J Pak Med Assoc. 2006;56(5):222-7.
39. Thumboo J, Fong KY, Chng HH, Koh ET, Chia HP, Leong KH, *et al*. The effects of ethnicity on disease patterns in 472. Orientals with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1998;25(7):1299-304.
40. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. Biomolecules. 2021;11:928. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom11070928>
41. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, *et al*. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics". Medicine. 2004;83(1):1-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000104742.42401.e2>
42. Medina JE, Mora C, Jaimes DA, Arbeláeza AM, Valencia PA, Salazar RE, *et al*. Valoración de la actividad, del daño crónico y alteración de la calidad de vida en una cohorte de pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico por medio de SELLENA-SLEDAI, BILAG 2004, SLICC/ACR y SF-36. Rev Colomb Reumatol. 2013;20(4):211-7. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(13\)70135-X](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(13)70135-X)
43. Anaya JM, Cañas C, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Tobón GJ, Herrera-Díaz C, *et al*. Lupus nephritis in Colombians: Contrasts and comparisons with other populations. Clin Rev Allergy Immunol. 2011;140: 199-207.
44. Gómez J, Suarez A, López P, Mozo L, Diaz JB, Gutierrez C. Systemic Lupus Erythematosus in Asturias, Spain Clinical and Serologic Features. Medicine. 2006;85(3):57-168.
45. Severiche DM, Restrepo M, González LA, Vanegas AL, Muñoz CH, Vásquez GM. Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. Rev Colomb Reumatol. 2014;21(4):183-92.
46. Sung A, Seung MJ, Juyoung Y, Sang-Won L, Jaso- Jungsik S, Yong-Beom P. Anti-Smith antibody is associated with disease activity in patients with new-onset Systemic Lupus Erythematosus. Rheumatology International. 2019;39(11):1937-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04445-y>
47. Kokuina E, Estévez M, Gutiérrez Á, Ortiz A, Sánchez Y, Pérez D. Anticuerpos antinucleares específicos y afectaciones orgánicas en 180 pacientes con lupus eritematoso sistémico Revista Cubana de Reumatología [Internet]. 2015 [citado 2020 oct 26]; XVII (2): Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S181759962015000200002&lng=es>
48. Ni JD, Yao X, Pan H, Li X, Xu J, Ye D. Clinical and serological correlates of anti-Smith autoantibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,584 cases. Rheumatol Int. 2009;29:1323-6.
49. Mesonero MDA. Lupus eritematoso sistémico. Epidemiología y presentación clínica en el noroeste de España [Tesis Doctoral]. España: Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria; 2017. 272p.
50. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzani F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. Journal of Autoimmunity. 2017;76:10-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.10.004>
51. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, *et al*. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(4):475-87. Disponible en: <http://doi:10.1002/acr.21591>
52. Denniston A, Damato EM, Murra PI. Systemic Lupus Erythematosus and the Eye in Systemic Lupus Erythematosus. Basic, Applied and Clinical Aspects. Academic Press is an imprint of Elsevier. 2016: 431-9p.
53. Mok CC, Ho LY, Leung HW, Won LG. Performance of anti-C1q, antinucleosome and anti-dsDNA antibodies for detecting concurrent disease activity of systemic lupus erythematosus. Trans Res. 2010;156:320-5.
54. 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. Autoimmunity Reviews. 2012;12:97-106. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.002>
55. Samy H, Hend H, Sameh M, Hajar F, Mohamed BH, Sofiene B, *et al*. Anti-nucleosome antibodies may predict lupus nephritis and severity of disease in systemic lupus erythematosus. Indian Journal of Rheumatology. 2010;5(4):165-70.
56. Noris-García E, Montero M, Laningán ME, Álvarez Y, Miján CO, Robinsón-Agramante MA. Clinic and serological characteristics of Cuban patients with Systemic Lupus Erythematosus. Rev. Colomb de Reumatol. 2022;29(3):189-195. Disponible en: <http://crossmark.crossref.org/dialog/?doi=10.1016/j.rcrue.2021.03.00>
57. Davidson A, Aranow C, Mackay M. Lupus nephritis: challenges and progress. Current Opin Rheumatol. 2019;31(6):682-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000642>
58. Holmdahl R, Nimmerjahn F, Ludwig RJ. Editorial: Autoantibodies. Front Immunol. 2019;10:484. Disponible en: <http://doi:10.3389/fimmu.2019.00484>
59. Ya-Chiao H, Tsai J, Hui-Yao H, Bor-Luen C, Yao-Hsu Y. Identification of monoclonal antibodies against human renal glomerular endothelial cells in lupus nephritis that induce endothelial interferon-alpha production. Arthritis Research & Therapy [Internet]. 2021 [citado 2021 jul 29];23: Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02552-5>
60. El Bakry SA, El Din AB, El Dakrony AHM, Abaza NM, Abo-Shady Rania A, Mohamed N A, *et al*. Anti-nucleosome antibodies: A potential surrogate marker for renal affection in lupus patients with insignificant proteinuria. The Egyptian Rheumatologist. 2014;36:79-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2013.12.002>
61. 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;106:904. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0022-1759\(17\)30521-5/rf0330](http://refhub.elsevier.com/S0022-1759(17)30521-5/rf0330)
62. Abdalla MA, Elmofty SA, Elmaghraby AA, Khalifa RH. Anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus patients: Relation to anti-double stranded deoxyribonucleic acid and disease activity. The Egyptian Rheumatologist. 2018;40:29-33. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ejr.2017.05.004>
63. 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. Advances in Rheumatology. 2019;59(1):10-4. Disponible en: <http://doi:10.1186/s42358-019-0054-z>

64. Shang X, Ren L, Sun G, Yu T, Yao Y, Wang L, *et al.* Anti-dsDNA, anti-nucleosome, anti-C1q, and anti-histone antibodies as markers of active lupus nephritis and systemic lupus erythematosus disease activity. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9:407-18. DOI: 10.1002/iid3.401
65. Kokuina E, Estévez M, Gutiérrez Á, Ortiz A, Sánchez Y, Pérez D, *et al.* Identificación de predictores serológicos de recaída en pacientes con lupus eritematoso sistémico: estudio prospectivo de 12 meses. *Revista Cubana de Medicina.* 2016;55(1):30-4.
66. Mills SD, Azizoddin D, Racaza GZ, Wallace DJ, Weisman MH, Niccassio PM. The psychometric properties of the Perceived Stress Scale-10 among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(11):1218-23. DOI:10.1177/0961203317701844
67. Plantinga L, Lim SS, Bowling CB, Drenkard C. Perceived stress and reported cognitive symptoms among Georgia patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26:1064-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0961203317693095>
68. Sharif K, Watad A, Coplan L, Lichtbroun B, Krosser A, Lichtbroun M, *et al.* The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. *Autoimmunity Reviews.* 2018;7:967-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.005>
69. Newton EG, Thombs BD, Groleaus D. The experience of emotional distress in women with escleroderma. *Qualitative health research.* 2012;22(9):11925-206.
70. Monthida F, Kastury S, Bannuru RR, Nash JL, Wang C. Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(6):703-12 DOI: 10.1177/0961203319841435
71. Portela LV, Brenol JC, Walz R. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clin Diag Lab Immunol.* 2002;9:164 DOI: 10.1128/CDLI.9.1.164-166.2002
72. Baliotti M, Giuli C. Peripheral blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a biomarker of Alzheimer's Disease: Are there methodological biases? *Molecular Neurobiology.* 2018;55:6661-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0866-y>
73. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 Proteins as an important regulator of macrophage inflammation. *Front Immunol.* 2018;8:1908. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01908
74. Bortoluzzi A, Silvagni E, Furini F, Piga M, Govoni M. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(1):146-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0961203319828499>
75. Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae SC, *et al.* Peripheral Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):67-77. DOI:10.1002/art.41070.
76. Campello I, Almarcegui C, Velilla J, Hortells J, Oliveros A. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Rev Neurol.* 2001;33:27-30. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S1110-1164\(23\)00043-1/h0085](http://refhub.elsevier.com/S1110-1164(23)00043-1/h0085)
77. McNicholl JM, Glynn D, Mongey AB, Hutchinson M, Bresnihan B. A prospective study of neurophysiologic, neurologic and immunologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1994;21:1061-6.
78. Noris-García E, Álvarez Y, Hernández BA, Miján CO, Robinsón-Agramante MA, Sousa D, *et al.* Clinical and electrophysiological characteristics of peripheral neuropathy in Cuban systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist.* 2023;45:273-277. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.ejr.2023.06.002&domain=pdf>
79. Hernández BA. Contribución de la electrofisiología al diagnóstico de un grupo de neuropatías autoinmunes [Tesis Doctor en Ciencias Médicas]. Ciudad de la Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana Facultad Finlay-Albarrán Hospital Carlos J Finlay; 2006.136p
80. Donis JH. Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica. *Avances en Biomedicina.* 2012;1(2):73-81. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331328015005>
81. Noris-García E, Arce S, Nardin P, Lanigan ME, Acuña V, Gutiérrez F, *et al.* Peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27:2041-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0961203318804899>

Recibido: 18/06/2024

Aprobado: 18/07/2024

Agradecimientos

En homenaje al Profesor Sergio Arce, pionero de la psiconeuroinmunología en Cuba.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Elena Noris García, María E. Lánigan Gutiérrez María A Robinsón Agramonte, Reina Rodríguez Mesa

Curación de datos: Elena Noris García, María Eugenia Lánigan Gutiérrez Minerva Montero Díaz

Análisis formal: Elena Noris García, María E Lánigan Gutiérrez María de los Ángeles Robinsón Agramonte

Adquisición de fondos: Yamile García Villar Elena Noris García

Investigación: Elena Noris García, María Eugenia Lánigan Gutiérrez Yanaisy Álvarez Contreras, Bárbara A Hernández Hernández

Metodología: Elena Noris García, María Eugenia Lánigan Gutiérrez María de los Ángeles Robinsón Agramonte

Administración del proyecto: Elena Noris García

Recursos: Elena Noris García Yamile García Villar

Supervisión: María A. Robinsón Agramonte, Reina Rodríguez Minerva Montero Díaz

Redacción-borrador original: Elena Noris García,

Redacción-revisión y edición: María de los Ángeles Robinsón Agramonte, Reina Rodríguez Mesa, Minerva Montero Díaz

Financiamientos

La investigación se realizó con los fondos propios del Instituto de Nefrología

Cómo citar este artículo

Noris-García E, Robinsón Agramonte MA, Lánigan Gutiérrez ME, Montero Díaz M, Rodríguez Mesa R, Álvarez Contreras Y, *et al.* Marcadores clínicos, psicológicos y moleculares en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. *An Acad Cienc Cuba [internet]* 2024 [citado en día, mes y año];14(3):e1617. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1617>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-

NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus

autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2024.

