

ESTUDIO DE BIOMARCADORES Y EPIGÉNÉTICA EN EL DIGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Estela Carolina Gamero de la Hoz¹, Eduardo Rosado Aron¹, Andreana Lara Larios¹, Cristiano Trindade¹.

1. Facultad de Ciencias Básica y Biomédicas. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.

Autor correspondiente: Cristiano Trindade, cristiano.trindade@unisimonbolivar.edu.co

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica, autoinmune en donde los factores genéticos, epigenéticos, ambientales, hormonales han demostrado jugar un papel importante en su fisiopatología, afectando a cualquier órgano; por el ataque del sistema inmunológico a sus propias células causando así inflamación por la formación de depósitos de complejos antígenos-anticuerpo en las células de cualquier órgano, las manifestaciones clínica más frecuentes son las articulares, cutáneas, cardíacas entre las complicaciones. En actualidad gracias al estudio de la epigenética se han identificado muchos biomarcadores para el diagnóstico tratamiento y seguimiento del LES, entre ellos algunos específicos para el diagnóstico y manejo de afección órgano específica de esta patología tales como el receptor transmembrana neuropilina-1 (NRP-1) que ayuda al diagnóstico y seguimiento en nefritis lúpica, IFN-I en LES grave, IL-6 como biomarcador específico para LES con afectación pulmonar y SNC entre otros.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, biomarcadores, epigenética, IFN-I, NRP-1

STUDY OF BIOMARKERS AND EPIGENETICS IN THE DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a chronic, autoimmune disease where genetic, epigenetic, environmental, hormonal factors have been shown to play an important role in its pathophysiology, affecting any organ; by the attack of the immune system to its own cells thus causing inflammation by the formation of deposits of antigen-antibody complexes in the cells of any organ, the most frequent clinical manifestations are the articular, cutaneous, cardiac among the complications. At present, thanks to the study of epigenetics, many biomarkers have been identified for the diagnosis treatment and follow-up of SLE, including some specific ones for the diagnosis and management of specific organ condition of this pathology such as the neuropilin-1 transmembrane receptor (NRP-1) that helps the di-

agnosis and follow-up in lupus nephritis, IFN-I in severe SLE, IL-6 as a specific biomarker for SLE with lung involvement and SCN among others..

Keywords: *Systemic lupus erythematosus, biomarkers, epigenetics, IFN-I, NRP-1*

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune complicada que puede causar afectación a cualquier órgano; con un amplio cuadro clínico e inmunológico que se caracterizan por tener periodos de exacerbación y remisión de la enfermedad.¹

Esta patología afecta en mayor proporción a las mujeres en edad fértil, presenta una proporción de 9:1 en relación hombre/mujer, suele debutar entre la segunda y cuarta década de vida. En EEUU, la incidencia anual es de 27,5 por millón de habitantes en mujeres blancas, por otro lado 75,4 por millón en la raza negra. Un estudio realizado en España (EPISER: Sociedad Española de Reumatología) estableció una prevalencia del LES de 91/100.000 habitantes, y se ha demostrado una mayor predisposición genética con relación a familiares que han desarrollado LES.² En Colombia entre los años 2012 y 2016 se evidenciaron 41,804 casos dando así una prevalencia promedio de 8,77/10,000 habitantes, la mayor incidencia de pacientes se registró en la ciudad de Bogotá demostrándose 13,747 pacientes enfermos y a nivel local en el departamento del atlántico se demostró una incidencia de 2,277 pacientes enfermos.³

ETIOPATOLOGIA.

Se le ha otorgado un papel importante en el desarrollo de LES a las hormonas femeninas teniendo en cuenta que un 90% de pacientes diagnosticado son mujeres, todo lo contrario a lo ocurrido que con las hormonas masculinas y el cromosoma Y que se han definido como factores protectores.⁴

Por otra parte hay fármacos que pueden inducir a desarrollar LES farmacológico tales como quinidina, procainamida e hidralazina, siendo las manifestaciones más frecuentes de esta variante las cutáneas y articulares.⁵

Frecuentemente se ha relacionado con antecedentes de enfermedades virales sin embargo; en la actualidad solo se ha demostrado asociación temporal con la infección por el virus de Epstein-Barr y la aparición de manifestaciones de LES.⁶

La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado a LES; la cual provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células, o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornan antigénicas. (figura1) La fotosensibilidad es un criterio del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de la enfermedad, demostrando con esto la importancia de este factor ambiental.⁷

El factor genético es importante aún cuando no es suficiente para desarrollar la enfermedad; se ha demostrado que LES es diez veces más frecuente en los familiares con la en-

fermedad que en la población que no la presenta. Se ha demostrado asociación de LES con antígenos HLA clase 2 (HLA-DR2 y DR3).⁸

En la actualidad la epigenética ha venido tomando fuerza en el estudio de estos factores y la producción de enfermedades autoinmunes, siendo la genética centrada en la secuencia de los genes; la epigenética se centra en el mecanismo de la correcta expresión de los mismos. Con la intención de determinar la función genética de los genes relacionados directa o indirectamente con la función inmune que puede llevar a desarrollar una patología, las modificaciones epigenética (modificaciones del ADN o histonas) son susceptibles a los estímulos ambientales siendo reversibles con lo que proporcionan diana adecuada para el diseño de fármacos. El ADN se encuentra en el núcleo de la célula en un estado de condensación, conocido como cromatina; siendo el nucléosoma la unidad básica, formado por un octámero de proteínas llamadas histonas (H2A,H2B,H3,H4)⁹ (figura2), con 147 pares de ADN la histona H1 le confiere mayor compactación, formando el agrupamiento de seis nucléosoma para formar solenoide, la modificación de las histona marca la alteración de la estructura de los nucléosoma activando el proceso de transcripción en lo que se puede encontrar el estado de eucromatina; donde la información de ADN no puede ser leída o en estado de heterocromatina en que el estado de compactación impide la lectura en este proceso de “código de histona” se da la lectura y el siguiente paso de transcripción ARN y así se poda dar la fabricación de proteínas en el citoplasma algunas modificaciones de las histonas se han asociado a activación o represión de genes. Los mecanismos que interfieren en la regulación de la epigenética son: La metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales de las histonas, la remodelación de la cromatina.¹⁰

Los factores epigenéticos alteran el fenotipo sin cambiar el genotipo; la posible variación del fenotipo tiene origen en cambios genéticos y medio ambientales; sin embargo, estas variaciones pueden darse aleatoriamente o como resultado de estrés fisiológico dichas variaciones pueden transmitirse vía mitosis y meiosis.¹¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El LES no presenta un cuadro clínico regular, los síntomas y manifestaciones pueden variar dependiendo del grado de compromiso y afectación orgánica, igualmente los factores desencadenantes pueden marcar el inicio o brote de la sintomatología inicial. Dentro de los síntomas más frecuentes se destacan la fiebre, anorexia y la astenia; la fiebre se presenta en el 50% de los casos y puede variar desde un cuadro leve hasta un cuadro de fiebre prolongada acompañada de escalofríos cabe destacar la importancia de descartar otras patologías como las infecciones. Las lesiones cutáneas y articulares son las más frecuentes; sin embargo un 39% de los paciente pueden llegar a desarrollar nefropatía y un 27% afectaciones nerviosas.¹²

Se han descritos tres formas principales de lesión y presentación clínica según los síntomas presentados y la evolución de estos.

1. Forma clínica leve; los síntomas son escasos o monosintomática como artralgias pequeñas y signos cutáneos asociadas a alteraciones pequeñas se pueden presentar durante años siendo capaz de originar un alto nivel de gravedad que ponen el riesgo del buen curso clínico de los pacientes.
2. Forma visceral grave: en esta las manifestaciones son mucho más abundantes e incluso mortal el inicio terapéutico precoz puede enlentecer el curso de la enfermedad.
3. Las formas intermedias; son las comunes suele haber presentación visceral predominante durante algún tiempo lo que conlleva al diagnóstico.¹³

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico se realiza teniendo en cuenta los criterios de clasificación propuestos por la American College of Rheumatology (tabla 1). En donde se den cumplimiento como mínimo 4 de los 11 criterios evaluados de forma simultánea o consecutiva durante el seguimiento, cabe resaltar que estos síntomas son orientativos y que el paciente no los presente no es un criterio para decir que este no debe recibir tratamiento o padece la enfermedad, teniendo en cuenta que estos pueden variar de acuerdo al órgano afectado.

Laboratorios: en relación a los laboratorios suele presentarse leucopenia, trombopenia, la velocidad de sedimentación globular (VSG) puede estar elevada, la proteína C reactiva (PCR) suele estar normal.¹⁴

Respecto al estudio de los anticuerpos; los anticuerpos antinucleares (ANA) presente en el 95% en los pacientes usualmente con títulos significativos (1:160 o más) aun que está no es específica del LES; hay que tener en cuenta que igualmente se encuentra elevada en otras patologías. El anti-ADN de doble cadena es altamente específico para lupus con una sensibilidad de 66-95% y una especificidad de 75-100%:

- Factor reumatoide (C3, C4, C1q, CH50) suele estar elevado en 50 % de los pacientes.
- Anti-P ribosomal
- Anticuerpos anti fosfolípido/anticoagulante lúpico (AAF/AL)
- Anti-histona.¹⁴

BIOMARCADORES EN LES.

En la actualidad ha surgido la necesidad de hallar nuevos biomarcadores para LES que puedan usarse no solo para el diagnóstico, sino también para la clasificación de enfermedades, monitoreo, caracterización de afectación de órganos y mejor predicción de respuesta terapéutica. A continuación se describen algunos de los biomarcadores relacionados con el estudio de epigenéticos identificados en LES.

Metilación del ADN como Biomarcador para LES.

La epigenética estudia el grado de reversión y el grado de heredabilidad, el estudio de la metilación del ADN en el genoma ha demostrado que la hipometilación del ADN del tipo I-IFN genes relacionados en CD19+ Células B, CD4+ Células T y CD14 + monocitos de LES, lo que muestra hiperreactividad de IFN tipo I regulado epigenéticamente en pacientes con LES.¹⁵

Hay varios genes que expresan la metilación del ADN, incluidos CD11a, perforina, CD70 y CD40L, mejorando la activación, la muerte celular y la comunicación de las células T y B para auto anticuerpos. En un estudio de metilación de ADN a gran escala, Se evidencio hipometilación de ADN en genes expresados por interferón en células T sin lupus, incluido IFI44L, AIM2, IFIT1, IFIT3, MX1, STAT1, USP18, BST2 y TRIM22, lo que sugiere anomalías en los progenitores de células T.¹⁶

MiRNAs como Biomarcador para LES.

Los miARN, otro componente importante de la epigenética, regulan negativamente la expresión de proteínas en el nivel post transcripcional a través de la reducción de la estabilidad del ARNm y la inhibición de la traducción. La función reguladora de los mecanismos y roles en LES de miRNAs, miR-148a, miR-126 y miR-21, han sido esclarecidos recientemente. Los dos primeros se unen directamente a 3'-UTR (región no traducida) de metiltransferasas de ADN (DNMT1) y hacia abajo regula su expresión. El tercero apunta a RASGRP1 en la ruta Ras-MAPK que inhibe la expresión de DNMT1 indirectamente en CD4 + Células T, la sobreexpresión de miR-126 aumenta los niveles de genes que codifica las proteínas autoinmunes como CD11a y CD70, que aumentan la autorreactividad de las células T y B.¹⁷ Además, miR-21 también aumenta la activación de células T al afectar la señalización del receptor de células T que implica la regulación positiva del activador proteína-1 e IL-2 expresión.¹⁸

Los miARN desempeñan un papel importante en la respuesta inmune, lo que sugiere posibles biomarcadores y objetivo terapéuticos un biomarcador órgano-específico e indicador de actividad de la enfermedad para LES. El monitoreo de los niveles de biomarcadores séricos de los pacientes puede ayudar a la evaluación de la actividad de la enfermedad, ayudar a predecir brotes futuros y ayudar a individualizar el tratamiento.¹⁹

BLyS como indicador de proliferación de LES.

El BLyS O BAFF; es un factor de crecimiento de las células B que tiene como función la diferenciación y activación de éstas, con un ligando proliferados (APRIL) que ayuda a la estabilidad de las células B y T. Los niveles basales de BLyS en una cantidad inferior a 4 ng / ml indica una adecuada respuesta al tratamiento con una sensibilidad del 65% y especificidad del 87,5% (VPP del 93% y valor predictivo negativo del 54%).²⁰ Sin embargo, el exceso de BLyS fue solo observado en el 30% de los pacientes, y su concentración se relacionó positivamente con anti-dsDNA. Estos resultados sugieren que BLyS puede ser un biomarcador prometedor para controlar la actividad de la enfermedad en el lupus y proporcionar un enfoque novedoso para instruir el tratamiento individualizado.²¹

IFN-I Biomarcador de LES grave.

El IFN tipo I es uno de los mediadores endógenos de inmunidad e inflamación. El aumento de IFN- α en suero se informa en pacientes que sufren LES grave, la elevación de IFN- α en suero se asocia positivamente con la puntuación SLEDAI, así como con el anti-dsDNA anticuerpos y niveles de IL-10, y negativamente con los componentes del complemento C3, C1q y leucocitos.²²

Se ha estudiado una variante muy poco frecuente y rara relacionada con los IFN-1 y las proteínas BLK y BANK1 que pueden o no estar combinadas; estas interfieren en la supresión IFN-1 en la línea celular B incrementando las células T patógenas proporcionando una ayuda a la producción de autoanticuerpo. La BANK1 es una proteína importante en la señalización; cuando se presenta la mutación forma complejo con TRAF6 la cual tiene como función la activación y localización de IRF5 y IFN-1, se plantea que cuando se produce este secuestro o complejo BANK1—TRAF6 se amortigua la expresión de IRF5 e induce la activación de IFN-1 este fenómeno se asocio a una susceptibilidad genética, estudios realizados en ratones se demostró que dichas mutaciones generaron el cambio y desarrollan manifestaciones de LES en ratones susceptiblemente genético como gemelos homocigotos.²³

IL-6 como biomarcador específico para LES con afectación pulmonar y neurológica.

Los niveles séricos y urinarios de IL-6 aumentaron en pacientes con LES y se asociaron con actividad de la enfermedad, anti-dsDNA, eritrocitos velocidad de sedimentación y PCR.²⁴ Los niveles elevados de IL-6 se observaron en el parénquima bronco-alveolar en líquido de lavado de pacientes afectados por LES, lo que sugiere que los niveles de IL-6 se correlacionan con la afectación pulmonar.²⁵ La concentración de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con LES neuropsiquiátricos es mayor que en pacientes sin estos síntomas, lo que indica que cambió según el fenotipo y el rango de la enfermedad.²⁶

Neuropilina-1 urinaria biomarcador específico de nefritis lúpica.

Aunque en la última década se han estudiado biomarcadores que ayude al diagnóstico, tratamiento y seguimiento en la nefritis lúpica (LN) no se ha incorporado ningún a la práctica clínica. Se han identificado biomarcadores específicos como el receptor transmembrana neuropilina-1 (NRP-1) el cual es altamente expresado por las células mesangiales y cuya eliminación genética produce proteinuria y glomeruloesclerosis. El NRP-1 se incrementa en biopsias renales de LN. La neuropilina-1 (NRP-1) se identificó originalmente como correceptor de moléculas involucradas en la repulsión del axón. Además de sus funciones en la embriogénesis, NRP-1 tiene funciones importantes en los tejidos adultos, como en la orientación axonal, endotelial vascular, reparación y regeneración de órganos regeneración e inmunosupresión.²⁷ Los niveles de proteína NRP-1 y VEGFA mostraron que NRP-1 es un predictor independiente de la respuesta clínica, los estudios in vitro sugieren que NRP-1 podría ayudar a la recuperación renal a través del endotelio proliferación, migración mesenguinal y citotoxicidad de células T; por tanto se puede usar a NRP-1 como un biomarcador de pronóstico temprano en LN.²⁸

En un estudio titulado Urinary Neuropilin-1: A Predictive Biomarker for Renal Outcome in Lupus Nephritis, muestra como resultado que los niveles de ARNm de NRP-1 urinario en pacientes con LN activo aumentaron significativamente en comparación con pacientes con LES activa sin afección renal.²⁹

Los niveles de expresión de ARNm, los pacientes con LN activo tuvieron niveles significativamente elevados de NRP-1 en orina, medidos por ELISA, que los pacientes con LES con enfermedad no renal activa con una sensibilidad del 85.71% y una especificidad del 90.24% para discriminar nefritis activa por enfermedad activa del lupus no renal.²⁹

Tratamiento de LES.

El LES no cuenta con un tratamiento general debido a su comportamiento y su diversa afectación de órganos (figura 3); por lo cual debe ser individualizado según las características de cada paciente; el objetivo del tratamiento es lograr la remisión de la enfermedad vigilando y tratando de reducir al máximo las dosis de medicamento debido a la gran toxicidad de los mismos. El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides (GC), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antimaláricos e inmunosupresores.³⁰

Para definir el tratamiento de un paciente con LES se debe tener en cuenta las manifestaciones clínica que se clasificara en leves, moderadas y graves; en cuanto las leves: no suponen una amenaza para la vida o una secuela relevante como la fiebre, fatiga, artralgias, artritis leve y afectaciones cutáneas. Las manifestaciones moderadas: aunque no amenazan la vida si pueden llegar a generar alguna limitación como lo son la artritis per-

sistente, lesiones cutáneas graves, trombocitopenia leve y por ultimo las manifestaciones graves ponen en riesgo la vida o la función de un órgano glomerulonefritis lúpica, afección neurológica grave, hemorragia pulmonar, vasculitis.³¹

Tratamiento en manifestaciones leves.

Pueden ser tratados con AINES, glucocorticoides a dosis bajas y antimaláricos

- a. Glucocorticoides: (prednisona o equivalentes) la dosis puede ser de 7,5-30 mg/día no hay un esquema la dosis dependerá de la gravedad de la remisión y se debe disminuir la dosis con la mejoría de esta hasta llegar a dosis mínima de 7,5 mg/día. Se debe de tener seguimiento metabólico (PA, peso) del paciente por sus efectos secundarios.³²
- b. Antimaláricos: tienen efecto fotoprotectores, hipolipidemiantes, antitrombóticos y, además, inhiben la función del factor activador de células B y de la fosfolipasa A2; previenen recaídas y daño a órganos mayores.
Hidroxicloroquina dosis: 200 a 400mg/día
Cloroquina dosis: 150 a 300mg/día.se debe tener un control oftalmológico.³³
- c. AINES: se usan para el manejo del dolor y la inflamación no hay preferencia por alguno, pero el manejo de esta debe de ser individualizado y tener cuidado de no combinar varios AINES usar el menor tiempo posible y estudiar la toxicidad de cada uno en todos los pacientes.³⁴

Tratamiento en manifestaciones moderadas.

Pueden ser tratadas con Glucocorticoides a dosis bajas a medias, antimaláricos e inmunosupresores orales como: metotrexato o azatioprina

- a. Los inmunosupresores: tienen una etapa de inducción que busca detener el daño, recuperar la función y un control inmunológico y otra de mantenimiento que busca disminuir la remisión y prevenir futuras recaídas. Debe de vigilarse la hepatotoxicidad, neumonitis, alopecia.³⁵
_Metotrexato: dosis de 7,5 a 25mg por vía oral o parenteral.
_Azatioprina: la dosis varía entre 1 y 3mg/kg/día

Tratamiento en manifestaciones grave.

El tratamiento de estas manifestaciones puede ser con Glucocorticoides a dosis altas o con bolos de ciclofosfamida o ácido micofenólico u otros inmunosupresores. En este tipo de manifestaciones de LES puede existir daño o disminución de la función de un órgano en particular en ese caso se recomienda tratamiento específico.

Glucocorticoides: dosis altas 30-100 mg/día o bolos con dosis >250 mg/día, habitualmente intravenosos de 1 a 5 días.

_Ciclofosfamida: dosis puede variar de 500 a 1.000mg/m².

a. Nefritis:

Ácido micofenólico (MMF): 2-3 g/día

Ciclofosfamida (CFM): 1g/m²

Pueden usarse concomitante con metilprednisolona 1mg bolo por 3 días o por vía oral (de 0,5 a 1 g/kg de prednisona) con reducción de dosis en 6 meses dependiendo del grado de nefritis. se recomienda el uso de IECA y ARAll como antiproteínuricos.³⁶

b. Afectaciones cardíacas.

En caso de pericarditis leve moderada:

Aspirina 500mg VO cada 12 H.

Ibuprofeno 600mg VO cada 6 H.

Pericarditis recurrente:

Colchicina 1mg por lo menos un mes.

Ciclofosfamida: dosis de 0,5 a 1 g/m² por 3-10 meses

En el caso de manifestación Grave con arritmias o fracción de eyección Ventricular de menos del 40%.³⁷

c. Afectaciones pulmonares.

Neumonitis lúpica aguda

Glucocorticoides: prednisona en dosis de 1 mg/kg/día por 3 días

Ciclofosfamida: bolos mensuales (de 0,5 a 1 g/m²)

Inmunoglobulina IV: Se recomienda considerar para casos refractarios o con contraindicación para tratamiento con inmunosupresores a una dosis de 2 g/kg durante 5 días (400 mg/kg/día).³⁸

d. Afectaciones neurológicas.

Convulsiones.

Antiepilépticos: convulsiones recurrentes o cuando se presentan por lo menos 2 episodios dentro de las primeras 24 h

_Metilprednisolona IV: 1 g/día por 3 días, seguida de prednisona 1 mg/kg/día por no más de 3 meses y disminución de acuerdo con la actividad de la enfermedad

Ciclofosfamida: De manera concomitante se recomienda la CFM intravenosa 0,75 g/m² cada mes durante 12.³⁹

e. Afectación hematológica.

Anemia hemolítica autoinmune

_Biológicos (rituximab): 375 mg/m² IV. Se recomienda su uso ante la falla al tratamiento con otros inmunosupresores. Cada semana por 4 semanas o esquema de 1g intravenoso en día cero y día La mejor respuesta de este esquema se observa al asociarse con GC orales 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, con dosis de descenso en 3 meses

_Glucocorticoides: Para tratar de obtener respuestas rápidas (en 48 a 72 h) en situaciones en donde la anemia ponga en riesgo la vida, se recomienda el uso de bolos de metilprednisolona intravenosa (1g al día, de 3 a 5 días, según la gravedad de la anemia). Se recomienda que al pasar el GC a vía oral (1 mg/kg/día prednisona o su equivalente), se mantenga esta dosis por 4 semanas.

_Azatioprina: Se recomienda su uso como agente ahorrador de GC y en los casos en los que existan recaídas al retiro o descenso de los mismos en dosis de 0,5 a 2 mg/kg día según respuesta.

_Danazol: Se recomienda en pacientes refractarios en dosis de 200 a 800 mg/día, pero en

_Ciclofosfamida: dosis entre 500 y 1,2 g/mes (intravenoso) por 3 a 6 meses, pacientes que no respondan a tratamiento de primera línea.

_Transfusión sanguínea: No se recomienda su uso excepto en los casos en los que se encuentre en riesgo la vida o con condiciones como bajo gasto cardiaco, cardiopatía isquémica, alteraciones neurológicas graves.⁴⁰

Belimumab en tratamiento de LES.

En general el tratamiento de lupus se describe desde hace mucho tiempo, siendo el Belimumab aprobado en el 2011 por la FDA y EMA como tratamiento para el LES. El belimumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 que se une e inhibe la forma soluble de BLYS (estimulador de linfocitos B) y ha mostrado efectividad en el manejo de LES disminuyendo así el uso de glucocorticoides.

Esta indicado en pacientes con LES y positividad mantenida de ANAs, anti DNA, y/o hipocomplementemia, poco respuesta a tratamiento o necesidad de altas dosis de glucocorticoides con indicaciones específicas en caso de artritis refractaria grave, vasculitis refractaria, nefritis clase III o IV, trombocitopenia < 30.000 recidivante.⁴¹

CONCLUSIONES.

El lupus es una patología con una incidencia a nivel mundial bastante alta y que genera altos costos al momento de tratar la enfermedad y sus complicaciones por esto es tan importante realizar el diagnóstico oportuno como también estudiar diferentes biomarcadores

que nos ayudaran a evidenciar el estado de la enfermedad, diagnosticar, predecir eventos futuros y poder tratar complicaciones referentes a cada tipo de Biomarcador, entres estos encontramos, la metilación del ADN que indica represión de expresión génica lo que en el lupus se traduce como mal pronóstico. Como podemos observar los biomarcadores descritos en el trabajo son de gran utilidad al momento de diagnosticar, manejar y vigilar él LES, ofrecen una gran alternativa ya que son medios invasivos pero de gran confiabilidad, además si analizamos la relación costo-beneficio, encontramos que los beneficios ponderan en este caso. Los biomarcadores están siendo utilizado a nivel mundial y hoy por hoy se están estudiando aun nuevos, con el fin de manejar integralmente patologías como él LES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. T. Pedraz Penalva, P. Bernabeu González, P. Vela Casasempere. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Miguel A. Belmonte, Juan A. Castellano, José A. Román, José C. Rosas. Enfermedades Reumáticas: Actualización SVR. Valencia, España; 2013. P. 91-110.

2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease. Expression in a cohort of 1000 Patients. *Medicine* 1993;72:113-124.
3. Daniel G. Fernández-Ávila, Diana N. Rincón-Riaño, MD. Santiago Bernal-Macías. Prevalencia y características demográficas del Lupus Eritematoso Sistémico en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social.
4. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:953-962.
5. Rubín R. Drug induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, (editors). *Dubois lupus erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 885-916.
6. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2008; 358:929-939.
7. American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arth Rheum* 1999; 42:1785-1796.
8. Wakeland EK, Liu K, Graham RR, et al. Delineating the genetic basis of Systemic Lupus Erythematosus. *Immunity.* 2001; 15:397-408.
9. Kouzarides, T. (2007) Chromatin modifications and their function. *Cell.* 128, 693-705.
10. Biancotto, C., Frigé, G. & Minucci, S. (2010) Histone modification therapy of cancer. *Adv. Genet.* 70, 341-386.
11. Alonso MD, Martínez Vizquez. F, De Teran Dfaz T Miranda-Filloy Dierssen T, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain; differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 2012; 21(10):1135-48.
12. Font J, Pallares L, Cervera R, López-Soto A, Navarro M, Bosch X, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702-705.
13. Cervera R, Pallares L. epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. In *Avances in systemic lupus erythematosus*. Cervera R, Jiménez-Alonso J. Marge Medica Books; Barcelona. 2008; 9-22.

14. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808. PMID:22556106 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22556106.
15. lupus eritematoso sistémico enfermedades. Sociedad Española de Reumatología. Disponible en: https://inforeuma.com/wpcontent/uploads/2017/04/04_lupuseritematoso_enfermedades-a4-v04.pdf [consultado 19 octubre 2019].
16. Coit P, Jeffries M, Altorok N et al. Genome-wide DNA methylation study suggests epigenetic accessibility and transcriptional poisoning of
17. Renauer P, Coit P, Jeffries MA et al. DNA methylation Patterns in naive CD4+ T cells identify epigenetic susceptibility loci for malar
18. Pan W, Zhu S, Yuan M et al. MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4+ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1. *J. Immunol.* 184, 6773–6781
19. Stypinska B, Paradowska-Gorycka A. Cytokines and microRNAs as candidate biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Int. J. Mol.Sci.* 16, 24194–24218 (2015).
20. Treamtrakanpon W, Tantivitayakul P, Benjachat T et al. APRIL, a proliferation-inducing ligand, as a potential marker of lupus nephritis. *Arthritis Res. Ther.* 14, R252 (2012).
21. Stagakis E, Bertias G, Verginis P et al. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 1496–1506
22. Becker-Merok A, Ostli-Eilersten G, Lester S, Nossent J. Circulating interferon-alpha2 levels are increased in the majority of patients with Systemic lupus erythematosus and are associated with disease activity and multiple cytokine activation. *Lupus* 22, 155–163 (2013).
23. Simon H., Jiang, Vicki Athanasopoulos, Julia I. Functional rare and low frequency variants in BLK and BANK1 contribute to human lupus: NATURE COMMUNICATIONS /doi.org/10.1038/s41467-019-10242-9. 1-12.(2019).

24. Yao X, Huang J, Zhong H et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol. Ther.* 141,125–139 (2014).
25. Nielepkowicz-Gozdzińska A, Fendler W, Robak E et al. Exhaled cytokines in systemic lupus erythematosus with lung involvement. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 123, 141–148 (2013).
26. Jinrong Zeng, Haijing Wu, Ming Zhao. Novel biomarkers for systemic lupus erythematosus: *Future Medicine* 1-10, DOI: 10.2217/bmm-2016-0379(2017).
27. Treamtrakanpon W, Tantivitayakul P, Benjachat T et al. APRIL, a proliferation-inducing ligand, as a potential marker of lupus Nephritis. DOI: 10.1186/ar4095.
28. Vadasz, Z.; Ben-Izhak, O.; Bejar, J.; Sabo, E.; Kessel, A.; Storch, S.; Toubi, E. The involvement of immune semaphorins and neuropilin-1 in lupus nephritis. *Lupus* 2011, 20, 1466–1473.
29. Maria Teresa Torres-Salido, Mireia Sanchis, Cristina Solé. Urinary Neuropilin-1: A Predictive Biomarker for Renal Outcome in Lupus Nephritis: *International journal of molecular sciences*. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 460.
30. K. Franklyn, C.S. Lau, S.V. Navarra, W. Louthrenoo, A. Lateef, L. Hamijoyo, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.*, 75 (2016), pp. 1615-1621
31. J. Calvo-Alén, L. Silva-Fernández, E. Úcar-Angulo, J.M. Pego-Reigosa, A. Olivé, C. Martínez-Fernández, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.*, 9 (2013), pp. 281-296.
32. J.N. Hoes, J.W.G. Jacobs, M. Boers, D. Boumpas, F. Buttgereit, N. Caeyers, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.*, 66 (2007), pp. 1560-1567
33. C. Hu, L. Lu, J.P. Wan, C. Wen. The pharmacological mechanisms and therapeutic activities of hydroxyl chloroquine in rheumatic and related diseases. *Curr Med Chem.*, 24 (2017), pp. 2241-2249.
34. G. Bori Segura, B. Hernández Cruz, M. Gobbo, A. Lanas Arbeloa, M. Salazar Páramo, L. Terán Estrada, et al. Appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology: Guidelines from the Spanish Society of Rheumatology and the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin.*, 5 (2009), pp. 3-12.

- 35.M.A. Dooley, D. Jayne, E.M. Ginzler, D. Isenberg, N.J. Olsen, D. Wofsy, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.*, 365 (2011), pp. 1886-1895.
- 36.M.V. Collado, E. Dorado, S. Rausch, G. Gomez, M. Khoury, F. Zazzetti, et al. Long-term outcome of lupus nephritis class II in Argentine patients. An open retrospective analysis. *J Clin Rheumatol.*, 22 (2016), pp. 299-306.
- 37.N. Morel, M. Bonjour, V. Le Guern, C. Le Jeunne, L. Mouthon, J.C. Piette, et al. Colchicine: A simple and effective treatment for pericarditis in SLE? A report for ten cases. *Lupus.* 24 (2015), pp. 1479-1485.
- 38.Daniel Friedmanna, Marcela Pérez R., Sandra Carrillo V., Everardo Álvarez H. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología.2018;2-20 DOI: 10.1016/j.reuma.2018.03.011.
- 39.J. Saison, N. Costedoat-Chalumeau, D. Maucort-Boulch, J. Iwaz, R. Marignier, P. Cacoub, et al. Systemic lupus erythematosus-associated acute transverse myelitis: Manifestations, treatments, outcomes, and prognostic factors in 20 patients. *Lupus.*, 24 (2015), pp. 74-81
- 40.A. Fayyaz, A. Igoe, B.T. Kurien, D. Danda, J.A. James, H.A. Stafford, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.*, 2 (2015), pp. e000078.
- 41.Guías de prácticas clínicas sociedad Española de medicina interna. Recomendaciones de uso de belimumab en lupus eritematoso sistémico. *Act.* 2012:9-12.
- 42.Jinrong Zeng , Haijing Wu, Ming Zhao y Qianjin Lu. Novel biomarkers for systemic lupus erythematosus (2017)
43. Jose Luis García, Giselle Pérez, Jesús Beltrán, colaboradores. Biomarcadores epigenéticos: hacia su implantación en la rutina médica.
- 44.MicroRNA en enfermedades autoinmunes. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30799458> [Consultado el 30 de octubre del 2019].
45. Leyre Riancho-Zarrabeitia, Ignacio Villa, Montserrat Santos-Gomez. Belimumab en lupus eritematoso sistémico: experiencia en práctica clínica.(2018) DOI:10.1016j,reuma.2018.02.004

46. Jinrong Zeng, Haijing Wu, Ming Zhao y Qianjin Lu. Novel biomarkers for systemic lupus erythematosus (2017)
47. Walter A. Sifuentes Giraldo, María J. García Villanueva, Alina L. Boteanu, Colaboradores. Nuevas dianas terapéuticas en el lupus sistémico (parte 1/2)(2012).
48. Jinrong Zeng, Haijing Wu, Ming Zhao y Qianjin Lu. Novel biomarkers for systemic lupus erythematosus (2017).
49. Neurofilina-1 (NRP-1) urinaria como marcador pronóstico de nefritis y nefritis lúpica. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/WO2015004302A1/es>

ANEXOS:

Tabla 1. Criterios para la clasificación del LES

CRITERIO	DEFINICION
1.ERITEMA MALAR	Fijo, plano o elevado, sobre eminencias malares. Respeta los surcos nasogenianos.
2.FOTOSENSIBILIDAD	Exantema cutáneo que se presenta por el resultado a la reacción anormal a la luz solar.
3. ÚLCERAS ORALES	Pueden ser orales o nasofaríngeas y habitualmente son indoloras.

4.ARTRITIS NO EROSIVA	Afecta dos o más articulaciones, sus principales características son la tumefacción, dolor o derrame.
5.PLEURITIS O PERICARDITIS	Pleuritis: Inflamación de la pleura debida, generalmente, a una infección del aparato respiratorio y cuyos síntomas principales son un dolor agudo en un lado del tórax y una tos seca. Y hay evidencia de derrame. Pericarditis: Confirmada por ECG o roce pleurico
6.AFECTACION RENAL	Proteinuria persistente a 0.5 g/24 horas o superior a 3+ o cilindros hemáticos
7.AFECTACION HEMATOLOGICA	-Anemia hemolítica o reticulocitosis -Leucopenia <4000/mm ³ en 2 o más determinaciones -Linfopenia <1500/mm ³ en 2 o mas determinaciones -Trombopenia <10.000/mm ³ en ausencia de fármacos inductores
8.AFECTACION NEUROLOGICA	Convulsiones o psicosis, en ausencia de fármacos inductores de las mismas alteraciones conocidas del metabolismo(uremia, alteraciones hidroelectrolíticas)
9.ALTERACION INMUNOLOGICA	Anticuerpos AntiDNA o nativos o Anticuerpos frente al antígeno nuclear Smo. Anticuerpos Anti fosfolípidos: Títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina IgM o IgG Test positivo de anticoagulante lupico utilizando un método estar de determinación Serología falsamente positiva frente a la sífilis durante al menos 6 meses confirmada por prueba de inmovilización de treponema Pallidum o por pruebas de absorción de anticuerpo treponemico fluorescente
10.ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS	Determinados por inmunofluorescencia o prueba equivalente en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y en ausencia de fármacos relacionados con lupues-like
11.ERITEMA DISCOIDE	Placas eritematosas elevadas, con descamación queratósica y tapones foliculares.

Criterios de clasificación y diagnóstico para LES propuestas por American Collage of Rheumatology. 1997, con el cumplimiento de 4 criterios se podría hablar de un diagnostico positivo para LES.

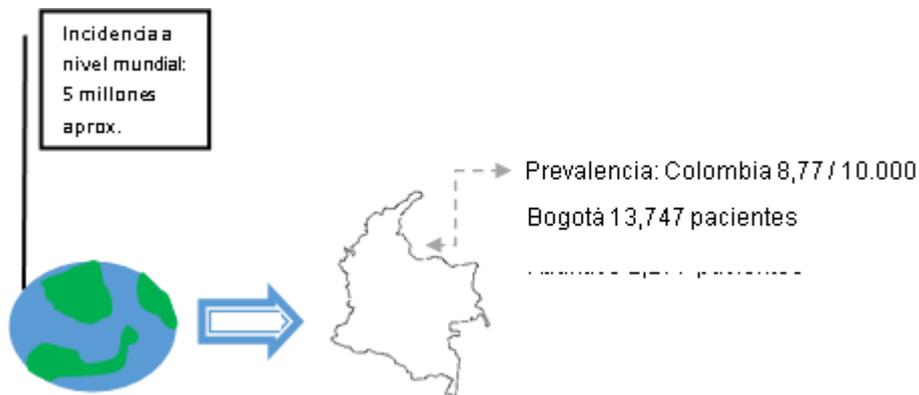
TABLA 2. Biomarcadores en LES.

BIOMARCADOR	MUESTRA	DEFINICION	FUNCION	PRONOSTICO	TRATAMIENTO	BIBLIOGRAFIA
Metilación de ADN	Leucocitos en sangre periférica y sangre entera.	La metilación del ADN es un proceso bioquímico en el que se agrega un grupo metilo a una citosina o adenina en la posición 5 de un dinucleótido CpG, convirtiendo la citosina en metilcitosina.	Indica represión de expresión génica. El análisis de metilación del ADN muestra hipometilación del ADN del tipo I IFN genes relacionados en CD19+ Células B, CD4+ Células T y CD14 + monocitos de LES, lo que indica hiperreactividad de IFN tipo I	Mal pronóstico.	Existen tres aproximaciones posibles: tratamiento con bisulfito sódico, tratamiento con enzimas de restricción, y enriquecimiento por afinidad.	42,43

			regulado epigenéticamente en pacientes con LES.			
MiRNAs	Suero y plasma.	Son pequeños RNA no codificantes de aproximadamente 17 a 24 nucleótidos de longitud, los cuales se unen complementaria y principalmente en las regiones 3' UTR (región no traducida) de diversos RNA mensajeros (mRNA, messenger RNA)	Regulan negativamente la expresión de proteínas en el postnivel La función reguladora Mecanismos y roles en el lupus son tres miRNAs, miR-148a, miR-126 y miR-21, se unen directamente a 3'-UTR (región no traducida) de metiltransferasas de ADN (DNMT1) y hacia abajo Regula su expresión.	Predictor de brotes futuros		44
BlyS	Suero	También llamado BAFF, es un factor de crecimiento clave para las células B	Tiene un papel importante en la diferenciación y activación y mantenimiento de células B	Mal pronóstico su elevación demuestra gravedad de LES	BENLYSTA® es un inhibidor específico del factor estimulante del linfocito B (BlyS) que está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos que estén recibiendo tratamiento estándar	45
IFN-1	Suero	El IFN tipo I es uno de los mediadores endógenos de inmunidad e inflamación.	el IFN tipo I está correlacionado con la actividad de LES, la producción de autoanticuerpo daño de órganos IFN más alto la puntuación se relaciona con LES grave, incluido el sistema hematológico, los riñones y la afectación del SNC.	Mal pronóstico relacionado con manifestaciones graves como las hematólogicas.	Se encuentran con 2 anticuerpos monoclonales que bloquean el IFN- α , sifalimumab y rontalizumab, y con la inmunización frente a esta citocina mediante un quinoide, que ya han comenzado a ser ensayados en humanos.	46,47
IL-6	Sangre y orina	Es un regulador crítico de la hematopoyesis y la defensa inmune producida por una variedad de células como las células B, Células T, monocitos, C.endoteliales, fibroblastos y células mesangiales	Funciona como i regulador de proteínas de fase aguda y actúa como un factor de crecimiento para la proliferación de C.mesangiales renales, que son esenciales para la glomerulonefritis	mal pronóstico. Relaciona con afectación de órganos.	Evalúa la susceptibilidad a los medicamentos de los corticosteroides y los AINE.	48
NEUROPILINA-1 URINARIA	Sangre y orina	Las neurofilinas (NRP-1 y NRP-2) son proteínas transmembrana relación conel factor de crecimiento endotelio vascular y ligandos como el f. de crecimiento del hepatocito, f. de crecimiento plaquetar,,crecimiento de	su función de en la orientación axonal, endotelial vascular, reparación y regeneración de órganos regeneración e inmunosupresión	Sirve como diagnóstico y seguimiento de nefritis lúpica.	Tratamiento de inducción de remisión con ciclofosfamida. Esta pauta consiste en la administración de pulsos mensuales iv de 0,5-1g/m ² de superficie corporal durante 6 meses,	49

		los fibroblastos.			seguida de dosis trimestrales hasta completar los 2 años de tratamiento, asociando una pauta descendente de GC.	
					Mantenimiento de remisión.	
					Terapia biológica	

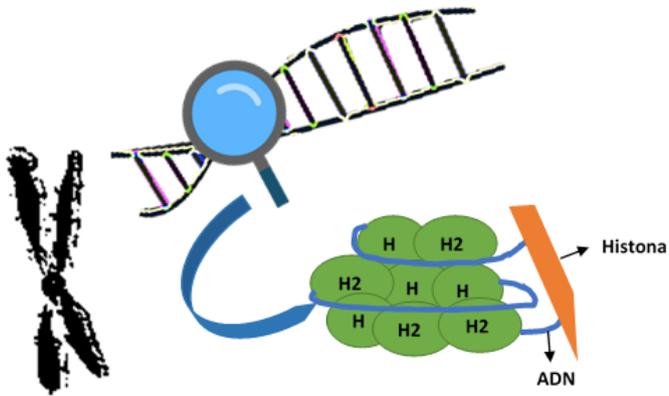
Figura1. Epidemiología de LES.



Él LES suele tener una gran incidencia a nivel mundial con un relación 1:9 hombre mujer respectivamente se caracteriza por que suele debutar entre la 2 y 4

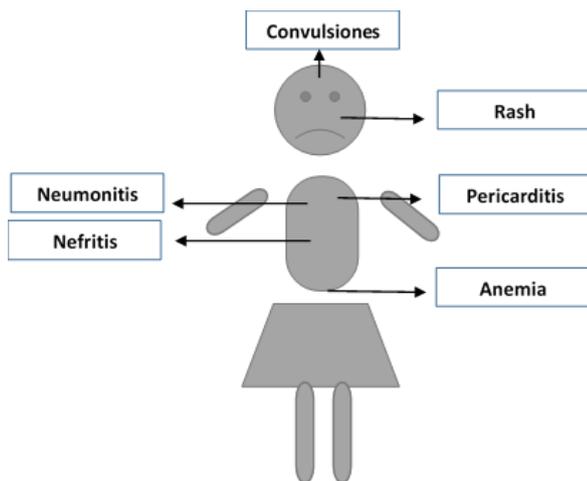
década de la vida y se relaciona su aparición en edad fértil en las mujeres.

Figura 2. Estructura del ADN.



El ADN se encuentra en el núcleo de la célula donde se encuentra altamente condensado, como cromatina; siendo el nucleosoma la unidad básica, formado por un octámero de proteínas llamadas histonas H2A, H2B, H3, H4 H1

Figura 3. Enfoque del tratamiento en LES



La base del tratamiento del LES similar para todos los pacientes; sin embargo se debe individualizar cada uno de ellos para enfocar su tratamiento, puesto que el LES suele afectar cualquier órganos se debe tratar dicha afectación específica en cada paciente diagnosticado.

