

# Desarrollo de Nuevas Tecnologías para Diagnóstico y Seguimiento del Lupus Eritematoso Sistémico.

Cinthia Y. Pacheco<sup>1</sup>, Paola F. Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de Ingeniería Biomédica, Instituto Politécnico Nacional, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología (UPIBI), México D.F., México

<sup>2</sup>Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN), México D.F., México

**Resumen**— El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune mediada por linfocitos B con un amplio espectro clínico y evolutivo. A pesar de las disponibilidades de las intervenciones terapéuticas más recientes para mejorar los resultados clínicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico, la incidencia de infecciones como causa de morbilidad (reportando en México una prevalencia de 0.06% y una incidencia estimada de 1.8 a 7.6 casos por 100 000 habitantes/año) [1], y mortalidad (17.1 casos por 1 000 habitantes/año) [1 y 2] no ha cambiado en los últimos 30 años [2].

En México, existen muy pocos estudios sobre este padecimiento, el índice de casos mal valorados y el tiempo estimado para dar el diagnóstico ha disminuido, pero no es suficiente.

Los Ingenieros Biomédicos mexicanos, debemos investigar sobre nuevas tecnologías para el tratamiento del LES y así, poder lograr que el pronóstico de sobrevida sea esperanzador incluso en los casos graves.

**Palabras clave**— Autoanticuerpos, biosensor, indicadores, micro-arreglo, Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

## I. INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico es el sistema de defensa del organismo. Es el responsable de producir anticuerpos (proteínas de la sangre) que atacan gérmenes extraños y cánceres con el fin de proteger el cuerpo. El lupus impide que el sistema inmunológico logre su objetivo. En lugar de producir anticuerpos protectores, se produce una enfermedad autoinmune que crea "autoanticuerpos" que atacan los propios tejidos del paciente [3].

El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica en la que los órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios (ver figura 1). Sólo uno de cada 10 hombres lo padecen, es decir, la incidencia en mujeres es de 90% en edad reproductiva [3]. En México lo padecen 1.5 millones de personas, entre los 20-40 años [4].

El objetivo es dar conocer las nuevas tecnologías para diagnóstico del LES, para ello se realizó una búsqueda bibliográfica, para conocer las características de cada uno de los nuevos equipos y comparar las nuevas tecnologías con las ya existentes, Con ello, podemos crear mejores equipos

de diagnóstico, que sean baratos y accesibles para todos los sectores de la población mexicana.

Existen muy pocos estudios específicos sobre este padecimiento, el índice de casos mal valorados y el tiempo estimado para dar el diagnóstico ha disminuido, pero no es suficiente. Es por ello que se llevó a cabo esta investigación, para dar a conocer técnicas más sensibles y nuevo equipo biomédico especializado para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad que se han creado en otros países y así, poder mejorarlas o desarrollar nuevas tecnologías aquí en México.

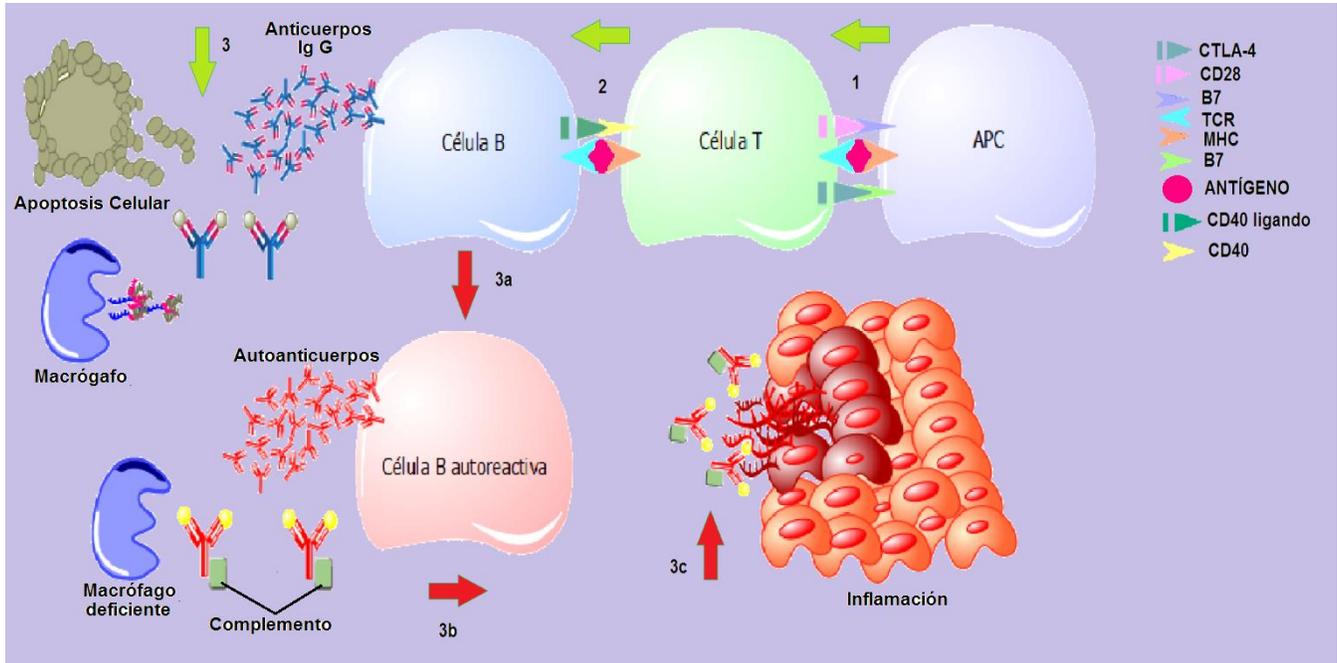
## II. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en internet, en la página Pubmed [5]. Se buscaron artículos de revistas indexadas que trataran del LES.

Posteriormente se escogieron los artículos relacionados con nuevas tecnologías para su diagnóstico y tratamiento. De la búsqueda bibliográfica se encontraron 208114 artículos de los cuales el 70% es sobre la patogénesis, 15% tratamiento farmacéutico, 13% sobre LES en el embarazo y 2% equipos de diagnóstico [11 y 12].

Después de este proceso, surgió la pregunta, ¿Estos equipos son capaces de sustituir a los ya existentes? Para ellos se elaboró un método de evaluación a partir de algunos existentes.

Este método cuenta con tres campos de evaluación, el técnico (T), representa un 45% del peso total de la evaluación, el económico (E) con 30% y el clínico (C) con 25%. Cada campo se forma por un grupo de variables que permiten cuantificar todos los factores importantes en el estado, desempeño y consumo de los equipos biomédicos como: facilidad de operación, obtención de muestra, costo de reactivos y/o materiales, costo del equipo, homogenización, confiabilidad de los resultados, costo de la prueba, costo de operación y soporte técnico, tomando en cuenta los resultados obtenidos de los equipos en cada artículo. . A cada variable se le asigna un valor tomando en cuenta límites establecidos que van desde el desempeño óptimo del equipo hasta el valor mínimo de esta variable, posteriormente este valor es multiplicado de acuerdo a una escala ponderada por la relevancia de este factor [6].



**Fig.1 Mecanismo de acción del LES.** 1. La célula presentadora de antígenos (CPA) se une al antígeno (Ag) en un complejo con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en su superficie. Este complejo interactúa con el receptor de células T (TCR). El efecto en la célula T depende de la interacción entre otras moléculas en la superficie de las 2 células. Dos interacciones alternativas se muestran: B7 con CD28, el cual es estimulante, y B7 con la proteína 4 asociada a linfocito T citotóxico (CTLA-4), el cual es inhibitorio. Si la señal positiva causada por la interacción CD28–B7 domina, la célula T es activada, llevando a la liberación de citocinas, células B colaboradoras, y la inflamación. Si la señal negativa causada por la interacción CTLA-4 – B7 domina, la activación es suprimida. Dos interacciones alternativas se muestran: B7 con CD28, el cual es estimulante, y B7 con la proteína 4 asociada a linfocito T citotóxico (CTLA-4), el cual es inhibitorio. Si la señal positiva causada por la interacción CD28–B7 domina, la célula T es activada, llevando a la liberación de citocinas, células B colaboradoras, y la inflamación. Si la señal negativa causada por la interacción CTLA-4 – B7 domina, la activación es suprimida. 2. Los actos de células B como una célula presentadora de antígeno, con la coestimulación se obtiene a través de la interacción entre CD40 y el ligando de CD40. Esta interacción estimula la célula T para producir una serie de citoquinas, algunos de los cuales actúan sobre la célula B para promover la formación de anticuerpos. MHC de puntos marca el complejo principal de histocompatibilidad, receptor de células T TCR, y TNF factor de necrosis tumoral. 3. Si las activaciones son exitosas, los anticuerpos se liberan, atrapan al antígeno y serán eliminados por los macrófagos. 3a. Si la interacción entre B y T se altera, la célula B será autoreactiva y producirá autoanticuerpos, 3b. Los cuales se unirán a los complementos como ciertas citoquinas, mientras que los macrófagos son deficientes para llevar a cabo su función. 3c. Los complejos autoanticuerpo-complemento provocarán daño tisular en cualquier órgano [7]. Pacheco et al.

Con el objetivo de facilitar su interpretación se propuso dividir dicho intervalo en cinco categorías y asignar un concepto cualitativo a cada una: excelente (80-100), muy bueno (60-79), bueno (40-59), regular (20-39) y malo (0-19) [8].

Para una evolución técnica y clínica más específica se puede realizar una regresión logística, razón de verosimilitud o curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), pero en este trabajo no se llevó a cabo ya que algunos de los artículos referentes a los equipos no proporcionan la información necesaria para estos métodos.

### III. RESULTADOS

Se hizo una revisión bibliográfica sobre LES de más de 208114 artículos de los cuales, solo se encontraron dos que son únicamente de diagnóstico, no obstante, ninguno para tratamiento.

La Tabla 2 nos aporta los datos asociados a los cuatro equipos nuevos (N) y existentes (E) a la hora de elegir entre estos de acuerdo al estado del equipo o bien del valor mayor de porcentaje obtenido en cada ponderación, dependiendo de qué evaluación tiene más peso técnica, clínica o

### IV. DISCUSION

Aunado al desarrollo de las nuevas técnicas, la sensibilidad y especificidad en la detección de las especificidades de los anticuerpos también han ido en aumento, de tal manera que el clínico puede contar con pruebas que le permiten hacer los diagnósticos tempranos con mayor certeza y hacer también el seguimiento del curso de la enfermedad en función de la variación de los anticuerpos presentes en las muestras de los pacientes. Un biosensor portátil se describe para la medición de

TABLA 1  
EFICIENCIA DE LOS EQUIPOS BIOMÉDICOS (%)

Equipo	Técnica	Clínica	Económica	Total de la evaluación (%)	Estado del Equipo
a Biosensor E. (N)	43.875	24	16.875	84.75	Excelente
IFI (E)	45	28	16	89	Excelente
b Micro-arreglo (N)	45	25.5	11	81.5	Excelente
c NALIA (E)	38.25	27.25	12.5	78	Muy Bueno

(N)= Equipo Nuevo, (E) = Equipo Existente, a Biosensor Electroquímico, b Inmunofluorescencia Indirecta, c Nanoensayo luminométrico múltiple

anticuerpos anti-ADN en el suero de pacientes con enfermedad autoinmune [11].

La lectura se deriva de la detección electroquímica de la oxidación en tiempo real de sustrato de TMB por anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa. La comparación cuantitativa con un ELISA estándar era favorable, como era la reproducibilidad y la uniformidad de los materiales reactivos desechables. Mientras que su requerimiento de fluidos para una fuente de vacío y una solución de lavado sigue siendo una limitación, su capacidad de producir resultados en aproximadamente 30 min argumenta a favor de su promesa como un dispositivo de POC para la medición de anti-ADN y otros autoanticuerpos de utilidad en el establecimiento de reumatología, lo que da como resultado de evolución total de 84.75, teniendo en cuenta estas consideraciones [11].

En el micro-arreglo de anticuerpos primera generación demuestran que los pacientes con LES pueden distinguirse de los controles sanos basado en la expresión diferencial de marcadores CD en PBMC. Este análisis indica que la versión actual de micro-arreglo PBM de anticuerpos CD se puede combinar con los laboratorios actuales para proporcionar pruebas de capacidad discriminativa superior a estratificar a los pacientes con LES de acuerdo con la actividad de la enfermedad. Postula que la adición de anticuerpos racionalmente seleccionados sobre la base de los informes de su expresión alterada en el LES dará lugar a una capacidad incluso de mayor poder de discriminación que las pruebas que se utilizan actualmente, con beneficios potenciales tanto para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad y la adaptación de la terapia, lo que le asigna un 45% de técnica, bajando en clínica y en económica, ya que los reactivos utilizados, software y un especialista en lectura de imágenes tiene un costo alto. Este criterio aplica para ambos equipos nuevos, ya que los materiales utilizados son de empresas dedicadas a ventas y elaboración de materiales y reactivos de la más alta calidad [12].

Entre las técnicas inmunológicas que apoyan al diagnóstico de las enfermedades autoinmunes se cuenta la IFI y NALIA. La IFI es una técnica de tamizado inicial que, de acuerdo a los sustratos utilizados, permite identificar los posibles antígenos reconocidos por los autoanticuerpos presentes en los sueros de los pacientes con LES [14]. Es una técnica de tiempo atrás que se ha ido mejorando tanto

en kits como en equipos, lo cual al ser cada vez más sensible y específica hace que el costo de los mismos sea alto.

El nanoensayo luminométrico múltiple (NALIA) es uno de los métodos de detección múltiple de reciente desarrollo.

Al igual que el IFI, pasa lo mismo con sus equipos y kits [14].

En base a estos datos, podemos desarrollar nuevos equipos de diagnóstico, y sobre todo de tratamiento, ya que no hay ninguno en la actualidad.

## V. CONCLUSION

El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) es un reto debido a su presentación clínica heterogénea y la falta de biomarcadores robustos que lo distingue de otras enfermedades autoinmunes. Además, las pruebas de laboratorio que se utilizan actualmente no lo hacen.

Los micro-arreglos de anticuerpos se pueden mejorar mediante la adición de otros factores de aplicación potencial en el diagnóstico y estratificación de la LES, allanando el camino para el diagnóstico personalizado y preciso y el seguimiento del LES. Mientras que el perfeccionamiento de los requisitos de este biosensor será necesario, su capacidad para cuantificar en el transcurso de 30 min anticuerpos anti-ADN en el suero humano fresco sin reactividad de fondo de suero normal hace de esta una tecnología prometedora como un punto de atención de dispositivo de utilidad clínica [11 y 12].

## RECONOCIMIENTOS

Agradezco a la M. en C. Paola del Rosario Flores Rodríguez, por su paciencia y comprensión, por sacrificar un poco de su tiempo para que yo pudiera cumplir con el mío. Sus lecciones y experiencias influyeron para la realización de este trabajo.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] G. Cervantes, G. G. Domínguez, E. M. Garay. (2013, Julio). ¿Qué es el Lupus eritematoso? (Primera de tres partes). *Boletín Epidemiológico, Secretaría de Salud*, [en línea]. 30(30), pp. 1-4. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx>
- [2] M. Enberg, M. Kahn, C. Goity, M. V. Villalón, J. Zamorano, F. Figueroa. (2009, Diciembre). Infections in patients with systemic lupus

erythematosus. *Rev Méd Chile*, [en línea]. (137), pp. 1367-1374. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v137n10/art14.pdf>

[3] *Systemic Lupus Erythematosus (Lupus)*, American College of Rheumatology, 2013. [en línea]. Disponible en: [https://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases\\_and\\_conditions/lupus.asp](https://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/lupus.asp)

[4] *Lupus, El Enemigo Camuflado*, El Universal, 2014, [en línea]. Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/nacion-mexico/2014/lupus-el-enemigo-camuflado-980610.html>

[5] *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine (Pubmed)*, [en línea]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

[6] A. Pacheco, AB. Pimentel, R. Rodríguez, M. Ortiz, R. Salazar. (2002). Metodología para evaluación de Equipo Biomédico. *Bioingeniería y Física Médica Cubana*. [en línea]. 3(1), pp. 22–26. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/bfm2/Volumenes%20anteriores.pdf/Vol3/no1/ucid03102.pdf>

[7] A. Rahman, D. A. Isenberg. (2008, Febrero). Mechanisms of Disease-Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, [en línea]. 358(9), pp. 929–939. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMr071297>

[8] MR. Ortiz, LA. Pérez, S. Rodríguez. Un método para evaluar equipo de laboratorio basado en indicadores de funcionalidad (Trabajo científico). Disponible en: <http://www.bioingenieria.edu.ar/grupos/geic/biblioteca/Trabypres/T04TCMx02.pdf>

[9] P. K. Gregersen, M.D. (2007, Marzo). Modern Genetics, Ancient Defenses, and Potential Therapies. *New England Journal of Medicine*, [en línea]. 356(12), pp. 1263–1266. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe078017>

[10] L. R. Pérez, “Método para evaluar equipo de laboratorio basado en indicadores,” Licenciatura en Ingeniería Biomédica, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa, México D.F., México, 2004.

[11] R. L. Rubin, D. Wall, K. N. Konstantino. (2013, Julio). Electrochemical biosensor for quantitation of anti-DNA autoantibodies in human serum. *New England Journal of Medicine*, [en línea]. 51(2014), pp. 177–183. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566313005137>

[12] M-W. Lin, J. W. K. Ho, L. C. Harrison, C. G. dos Remedios, S. Adelstein.(2013, Marzo). An Antibody-Based Leukocyte-Capture Microarray for the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE*, [en línea]. 8(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596412/>

[13] *Lupus Eritematoso Sistémico 2011, Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas*, Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), 2011, pp. 1-70.

[14] D. F. Hernández, J. Cabiedes. (2014, Julio). Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes. *Colegio Mexicano de Reumatología*, [en línea]. Disponible en: <http://www.reumatologia.org.mx/index.php/widgetkit/publicaciones-de-colegiados/91-tecnicas-inmunologicas-que-apoyan-el-diagnostico-de-las-enfermedades-autoinmunes>

[15] W. Stohl. (2013, Septiembre). Future prospects in biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol*, [en línea]. (9), pp. 705–720. Disponible en: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v9/n12/full/nrrheum.2013.136.htm>

[16] JL. Dunne, RG. Collins, AL. Beaudet, CM. Ballantyne. (2003) Ley K. Mac-1, but not LFA- 1, uses intercellular adhesion molecule-1 to mediate slow leukocyte rolling in TNF alpha- induced inflammation. *The Journal of Immunology*, [en línea] (171), pp. 6105-6111. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/171/11/6105.long>

[17] *Lupus Eritematoso Sistémico. Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento, Servicio de Pediatría*. [en línea]. 1(10), pp. 67–74. Disponible en: [http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area\\_medica/pediatrica/hospitalizacion/2\\_lupus\\_eritematoso.pdf](http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/pediatrica/hospitalizacion/2_lupus_eritematoso.pdf)

[18] *Lupus Eritematoso Sistémico. Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento, Servicio de Gineco Obstetricia*, [en línea]. pp. 55–56. Disponible en: [http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area\\_medica/gineco/guias\\_gineco/12\\_lupus\\_eritematoso\\_sistémico.pdf](http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/gineco/guias_gineco/12_lupus_eritematoso_sistémico.pdf)

[19] *Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Guías de Diagnóstico y Tratamiento Servicio de Reumatología*, [en línea]. pp. 41–48. Disponible en: [http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area\\_medica/reuma/guias/7lupus.pdf](http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/reuma/guias/7lupus.pdf)

[20] *Mortalidad y morbilidad*, Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2014, [en línea]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/>

[21] Ling Zhou, Guoyuan Lu, Lei Shen, Linfeng Wang, and Mingjun Wang. (2014, Enero). Serum Levels of Three Angiogenic Factors in Systemic Lupus Erythematosus and Their Clinical Significance. *BioMed Research International*. [en línea]. (2014), pp. 1–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/627126>

[22] G. Hom, R. R. Graham, B. Modrek, (2008, Febrero). Association of Systemic Lupus Erythematosus with C8orf13–BLK and ITGAM–ITGAX. *New England Journal of Medicine*. [en línea]. 358(9), pp. 900–909. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707865>

[23] T. Koutsokeras, T. Healy. (2014, Febrero). Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nature Reviews Drug Discovery*, [en línea]. pp. 1-2. Disponible en: <http://www.nature.com/nrd/journal/v13/n3/full/nrd4227.html>

[24] T. Øhlenschläger, P. Garred, H. O. Madsen, S. Jacobsen. (2004, Julio). Mannose-Binding Lectin Variant Alleles and the Risk of Arterial Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, [en línea]. 351(3), pp. 260–267. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa033122>

[25] E. Villaruz, “Características clínicas y epidemiológicas del Lupus Eritematoso Generalizado en la Población Derecho Habiente del HGZ No. 1 del IMSS de Colima”, Ph.D., disertación. Especialidad en Medicina Familiar, Facultad de Medicina de la Universidad de Colima, Colima, Col. México, 2004.

[26] A. Reich, K. Marcinow, R. Bialynicki-Birula. (2011, Enero). The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *New England Journal of Medicine*, [en línea]. (7), pp. 27–32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039011/?report=reader>

[27] X. Yang , J. Yang , Y. Chu, Y. Xue, D. Xuan,. (2014, Febrero). T Follicular Helper Cells and Regulatory B Cells Dynamics in Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE*, [en línea]. 9(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925141/>

[28] U. Mercado. (2012) Estimulador de linfocitos B en lupus eritematoso sistémico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, [en línea]. 50(4). Disponible en: [http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com\\_multicategories&view=article&id=1899:estimulador-de-linfocitos-b-en-lupus&catid=737:editoriales&Itemid=764](http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=1899:estimulador-de-linfocitos-b-en-lupus&catid=737:editoriales&Itemid=764)