

DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-C1q EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Manriquez, Mónica M.¹

Miranda, Nadia S.²

Pereira, Beatriz M.²

Jarchum, Alexis J.³

Gennero, Daniel A.³

Vidal, Daniela⁴

Rama, María Elena⁴

Carmona, Susana⁵

Cassinerio, Adriana I.²

¹Laboratorio del Sanatorio San Jorge – Ushuaia – Tierra del Fuego - Argentina

²Laboratorio de Inmunología - ³Laboratorio de Química Clínica - ⁴División Reumatología Infantil - ⁵Servicio de Nefrología Pediátrica - Hospital de Niños Santísima Trinidad - Córdoba – Argentina

Correspondencia: Mónica Manriquez. Laboratorio del Sanatorio San Jorge. Onachaga 184 – Ushuaia- Tierra del Fuego.

Tel: +542901604190 – moni_27803@hotmail.com

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico (LES-p) es una enfermedad autoinmune crónica con manifestaciones clínicas complejas. La nefropatía lúpica ocurre con mayor frecuencia en niños, con una tasa de morbimortalidad mayor que en adultos. Los Anticuerpos (Acs) anti-C1q han sido propuestos como un marcador más confiable que los marcadores serológicos convencionales como Acs anti-DNA de doble cadena (a-DNA_{dc}), C3 y C4 del complemento para predecir el curso de la enfermedad renal. El objetivo del trabajo fue determinar la frecuencia de positividad de los Acs anti-C1q en pacientes con LES-p y su asociación con parámetros de monitoreo de la nefropatía lúpica activa (NLA). Se incluyeron 17 pacientes con LES-p, subdivididos en dos grupos: 9 con nefropatía lúpica controlada (NLC) y 5 con NLA; y 38 controles saludables. A todos se les determinó: Acs anti-C1q, C3 y C4, Acs a-DNA_{dc}, Acs antinucleares e índice proteinuria/creatininuria en muestra aislada de orina (índice P/C MAO). Se observó que los Acs anti-C1q están presentes en el 59% de los pacientes con LES-p y se encontró una correlación lineal inversa entre el aumento de los niveles de Acs anti-C1q y C3 y C4 ($r=-0,507$, $p=0,038$ y $r=-0,720$, $p=0,001$ respectivamente). La presencia de Acs anti-C1q no se correlacionó con Acs a-DNA_{dc} ni con el Índice P/C MAO. Entre los grupos NLC y NLA se encontraron diferencias significativas para Acs anti-C1q, C3 y C4 ($p=0,004$, $p=0,047$ y $p=0,002$ respectivamente). Al comparar el grupo controles saludables con NLC y NLA se observó un marcado incremento en los niveles de Acs anti-C1q (tendencia $p<0,0001$) y una significativa disminución de C4 (tendencia $p<0,0001$) entre los tres grupos. Estos resultados nos permiten concluir que el aumento de los niveles de Acs anti-C1q se asocia con la actividad de la nefropatía por LES-p, al igual que la disminución de la concentración de C4.

Palabras claves: Lupus eritematoso sistémico pediátrico, anticuerpos anti-C1q, nefropatía lúpica.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico (LES-p) es una enfermedad autoinmune crónica con manifestaciones clínicas complejas. Si bien la forma de presentación, las manifestaciones clínicas, los hallazgos inmunológicos y el tratamiento del LES-p son similares a los de pacientes adultos, hay ciertos aspectos diferentes (1,2); entre ellos el menor predominio del sexo femenino, la severidad y la tasa de mortalidad, dos veces mayor que en los pacientes adultos. Entre los principales factores de mal pronóstico en LES-p se incluyen la enfermedad renal, las exacerbaciones graves, las infecciones y las manifestaciones neuropsiquiátricas (3).

Otra diferencia con respecto al LES del adulto es que la afectación renal representa la primera manifestación clínica en el 60-80% de los casos, determinando la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Si no se presenta al inicio de la enfermedad, el daño renal aparece generalmente durante el primer año de evolución en el 80% de los casos (1).

Para un diagnóstico preciso del compromiso renal, es necesario realizar la biopsia (Bx) renal, considerada el *“gold standard”* para el diagnóstico de nefropatía lúpica (NL), ya que los hallazgos histopatológicos no se pueden predecir a partir de las manifestaciones clínicas (1,4). Dado que la Bx renal no se repite ante cada exacerbación, la identificación de un marcador no invasivo de actividad renal sería de gran utilidad para guiar decisiones terapéuticas. Varios marcadores fueron propuestos para tal fin, entre ellos los anticuerpos (Acs) anti-DNA de doble cadena (a-DNA_{dc}) y los componentes C3 y C4 del sistema complemento. A pesar de los primeros reportes promisorios, en la actualidad se sabe que la sensibilidad de estos marcadores para predecir la exacerbación renal es limitada (3, 5). Por este motivo continúa la búsqueda de nuevos marcadores, que ayuden a predecir futuras complicaciones a nivel renal. En los últimos años se ha propuesto para tal fin la determinación de los Acs anti-C1q.

El C1q es el primer componente de la vía clásica del complemento, su función principal es eliminar inmunocomplejos de los tejidos y antígenos propios generados durante la apoptosis. La unión de los Acs anti-C1q a C1q esta mediada a través del fragmento Fab, que se une específicamente a los dominios semejantes al colágeno del C1q y esta unión se hace más fuerte cuando el C1q se encuentra depositado en tejidos. Los Acs anti-C1q *per se* no activan la cascada del complemento, sin embargo, su unión a C1q previamente fijado a la membrana basal glomerular puede alterar su configuración y de esta manera amplificar la activación del complemento. Por otra parte, podrían disminuir las funciones fisiológicas de C1q, incluyendo la capacidad de activar la vía clásica del complemento, eliminar inmunocomplejos y cuerpos apoptóticos (6).

Durante la última década, numerosas investigaciones estudiaron la utilidad de los Acs anti-C1q para la detección de NL; varios autores observaron que la presencia de Acs anti-C1q se correlaciona con la actividad y la severidad de la NL (7-11). Algunos autores proponen que los Acs anti-C1q son más sensibles y específicos para predecir el compromiso renal que los marcadores serológicos convencionales tales como Acs a-DNA_{dc}, C3 y C4 (12).

En un seguimiento longitudinal de 70 pacientes adultos con LES, Meyer y col demostraron que el aumento de los niveles de Acs anti-C1q tiene un valor predictivo positivo del 50% para el posterior desarrollo de NL. Los pacientes que no presentan Acs anti-C1q tienen muy bajo riesgo de desarrollar glomerulonefritis proliferativa severa con un valor predictivo negativo de 100% (8). Sin embargo, otros estudios no encontraron correlación entre los niveles séricos de Acs anti-C1q y NL, de manera que si los Acs anti-C1q están involucrados

en el desarrollo de la NL y si pueden ser utilizados como marcador, sigue siendo un tema de controversia (13,14).

El meta-análisis realizado por Yin y col en el año 2012 concluyó que los Acs anti-C1q tienen una sensibilidad y especificidad relativamente aceptable para detectar NL en pacientes adultos con LES, como así también para diferenciar entre NL activa e inactiva. La sensibilidad y especificidad para la detección de NL fueron de 58% y 75% respectivamente, mientras que para la diferenciación de NL activa de inactiva fueron 74% y 77% respectivamente. Según este estudio, teniendo en cuenta la simplicidad de los métodos utilizados para investigarlos, la detección de Acs anti-C1q sería apropiada para evaluar la actividad de la NL (15).

La mayoría de los estudios sobre la utilidad de la determinación de Acs anti-C1q se llevó a cabo en pacientes adultos. Kader y col publicaron en 2012 un trabajo realizado en pacientes pediátricos y adolescentes, en el que concluyeron que los Acs anti-C1q son un marcador de actividad de NL más sensible y específico que otros usados habitualmente como los niveles de proteinuria, complemento e Índice de Actividad de Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI) (16).

OBJETIVOS

- Investigar la frecuencia de positividad de los Acs anti-C1q en pacientes pediátricos con LES y en un grupo control saludable.
- Analizar la correlación entre los niveles de Acs anti-C1q y los parámetros inmunológicos habitualmente usados para monitorear el compromiso renal: a-DNA_{dc} y componentes C3 y C4 del complemento.
- Evaluar la utilidad de los Acs anti-C1q como marcador de nefropatía lúpica activa.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo con las normas de las Declaraciones de Nüremberg, Helsinki y Tokio y fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación en Salud (CIEIS) del Polo Hospitalario y el Consejo de Evaluación Ética de Investigaciones en Salud (COEIS) de la provincia de Córdoba.

Muestra

El diseño del estudio es de corte transversal prospectivo. Los pacientes seleccionados fueron divididos en dos grupos:

Grupo A Pacientes pediátricos con diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (17). Se incluyeron 17 pacientes con LES-p de los cuales 94% correspondieron al sexo femenino, con una mediana de edad de 15 años (6 a 20 años). En estos pacientes se evaluó la presencia o ausencia de nefropatía teniendo en cuenta la Bx y/o un resultado patológico (mayor o igual a 0,20) del índice proteinuria/creatininuria en muestra aislada de orina (índice P/C MAO) (18,19). Los pacientes que presentaban nefropatía fueron divididos en dos grupos según la actividad de la enfermedad renal: grupo NLC, con enfermedad controlada y grupo NLA, con nefropatía lúpica activa. Según estos criterios, de los 17 pacientes, 14 presentaron nefropatía, de los cuales 9 tenían NLC y 5 NLA.

Los criterios de inclusión fueron:

- ✓ Pacientes con diagnóstico reciente de LES y sin tratamiento
- ✓ Pacientes en tratamiento con diferentes grados de evolución de la enfermedad.

Grupo B Grupo control saludable: pacientes con solicitud de análisis prequirúrgicos o control de salud. Se incluyeron 38 pacientes saludables, 79% de sexo femenino y con una mediana de edad de 14 años (5 a 24 años). Todos fueron estudiados en el período comprendido entre octubre de 2013 hasta octubre de 2014, en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

Los criterios de exclusión fueron:

- ✓ Pacientes con diagnóstico de enfermedades renales o reumatológicas
- ✓ Pacientes con Vasculitis Urticariana Hipocomplementémica (HUV)
- ✓ Pacientes con Índice P/C MAO mayor o igual a 0,20.

Se solicitó la firma del consentimiento informado a todos los pacientes de ambos grupos.

Métodos

Se realizaron las determinaciones en suero de los componentes C3 y C4 del complemento, y se determinó la presencia de Acs antinucleares (ANA) y Acs anti-C1q en todos los pacientes de los grupos A y B. Los Acs a-DNAdc se determinaron sólo en pacientes del Grupo A. En ambos grupos se midieron las proteínas totales y creatinina en la primera orina de la mañana para calcular el Índice P/C MAO.

El dosaje de los componentes C3 y C4 y las determinaciones de proteinuria y creatinuria fueron realizados con la plataforma analítica Cobas 6000, Roche Diagnostics; C3 y C4 por inmunturbidimetría mientras que proteínas y creatinina en orina por el método cloruro de benzetonio turbidimétrico y la reacción de Jaffé colorimétrica-cinética respectivamente.

La determinación de los Acs ANA y a-DNAdc se realizó por inmunofluorescencia indirecta, utilizando como sustrato improntas de Hep-2 (*human epithelial-2*, por sus siglas en inglés) para ANA (BION) y de *crithidia lucillae* para Acs a-DNAdc (ORGENTEC), utilizando anticuerpos secundarios dirigidos contra inmunoglobulina humana (anti IgG) desarrollados en cabra y conjugados con isotiocianato de fluoresceína (Biocientífica).

La detección de los Acs anti-C1q se realizó por un método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*, por sus siglas en inglés) comercial (ORGENTEC), siguiendo las indicaciones provistas por el fabricante. Se consideraron positivas las muestras que resultaron con valores mayor o igual a 10 U/mL.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el programa estadístico InfoStat versión libre 2017. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y proporciones; y las variables cuantitativas por medio de la mediana con su respectivo mínimo-máximo. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el test de chi cuadrado (χ^2) o test Irwin-Fisher bilateral según correspondió. Para las variables cuantitativas se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para determinar la relación lineal entre los niveles de Acs anti-C1q y los parámetros empleados para monitorear el compromiso renal. Para la comparación de las medianas entre los Grupos B, NLC y NLA se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis con pos test de Dunn. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados de laboratorio obtenidos para los grupos A y B.

TABLA 1. Parámetros bioquímicos de los Grupos A y B.

Variable	Grupo A	Grupo B	p
n	17	38	
C3 mediana (minimo-maximo) (mg/dL)	75 (30 - 113)	122 (85-174)	<0,0001
C4 mediana (minimo-maximo) (mg/dL)	9 (2-17)	21 (10-47)	<0,0001
ANA positivo (%)	15 (88)	2 (5%)	<0,0001
Acs a-DNA _{dc} positivo (%)	10 (59)	*	
Acs anti-C1q positivo (%)	10 (59)	2 (5)	<0,0001
Índice P/C MAO mediana (minimo-maximo)	0,27 (0,10 – 4.39)	0,12 (0,04- 0,20)	< 0,0001

Grupo A: pacientes con LES-p, Grupo B: controles saludables.

n: número de pacientes. C3: complemento C3. C4: complemento C4. ANA: anticuerpos antinucleares. Acs a-DNA_{dc}: anticuerpos anti-DNA de doble cadena. Acs anti-C1q: anticuerpos anti-C1q. Índice P/C MAO: índice proteinuria /creatininuria en muestra aislada de orina.

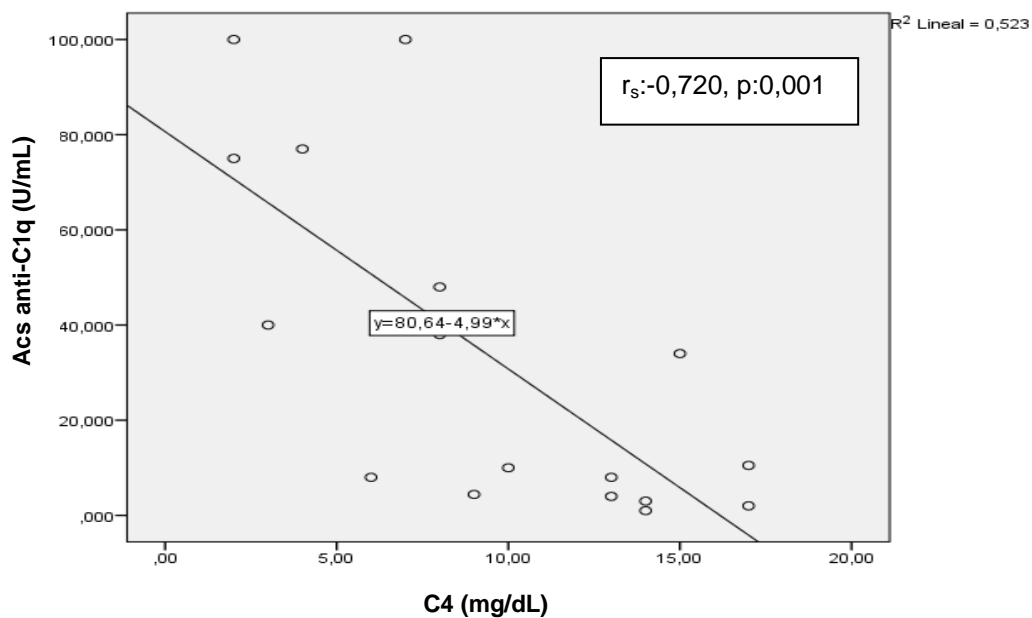
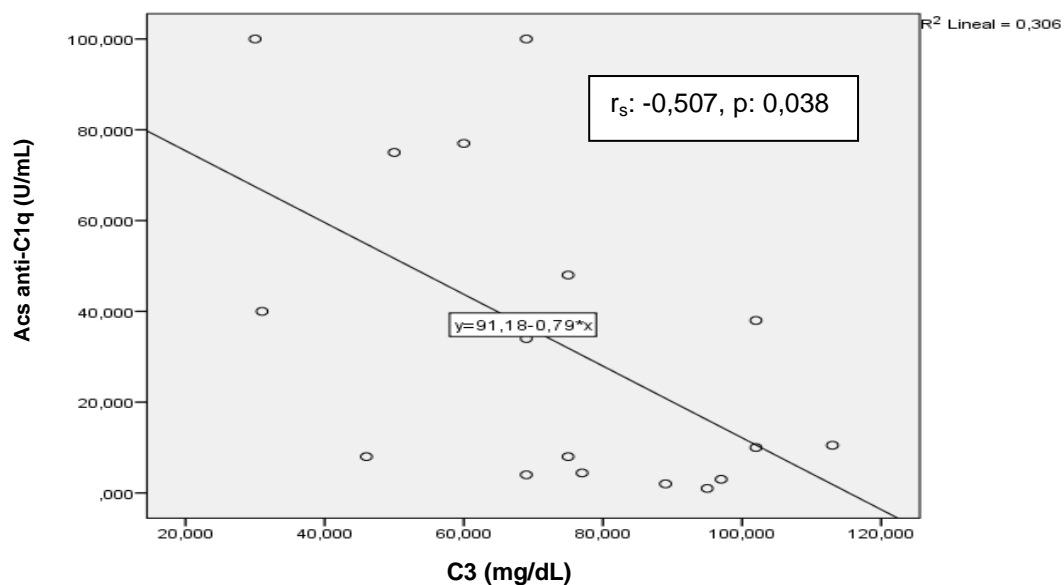
* no se determinó anti-DNA_{dc} en los pacientes del Grupo B.

Valores de referencia de Complemento C3: 90-180 mg/dL; Complemento C4: 10-40 mg/ dL; Índice P/C MAO menor a 0,20.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en C3, C4, ANA, e índice P/C MAO entre los pacientes del grupo A y B. Se detectaron Acs anti-C1q positivos en 10 de 17 (59 %) pacientes con LES-p y en 2 de 38 (5%) pacientes del grupo B (p <0,0001). En el grupo de pacientes con LES-p se observó la misma frecuencia de seropositividad para los Acs a-DNA_{dc} y anti-C1q (59%).

En los pacientes del grupo A se analizó la correlación entre los niveles de Acs anti-C1q y los parámetros inmunológicos habitualmente usados para monitorear el compromiso renal: Acs a-DNA_{dc}, fracciones C3 y C4 del complemento e índice P/C MAO. En la Figura 1 se muestran los datos del coeficiente de correlación lineal entre los Acs anti-C1q y las concentraciones de C3 y C4. Se observó correlación lineal inversa estadísticamente significativa entre los niveles de Acs anti-C1q y las fracciones C3 y C4 del complemento.

FIGURA 1. Correlación entre Acs anti-C1q vs Fracciones C3 y C4 del Complemento en el Grupo A.



Acs anti-C1q: anticuerpos anti-C1q (U/mL); C3: Complemento C3 (mg/dL); C4: Complemento C4 (mg/dL);
 r_s : coeficiente de correlacion de Spearman

Si bien las frecuencias de seropositividad para los Acs anti-C1q y a-DNA_{dc} fueron iguales, no hubo correlación entre ambas variables ($p > 0,05$). Tampoco se encontró correlación entre el índice P/C MAO y Acs anti-C1q ($p > 0,05$).

TABLA 2. Parámetros bioquímicos de los pacientes con Nefropatía Lúpica Controlada (NLC) y Activa (NLA)

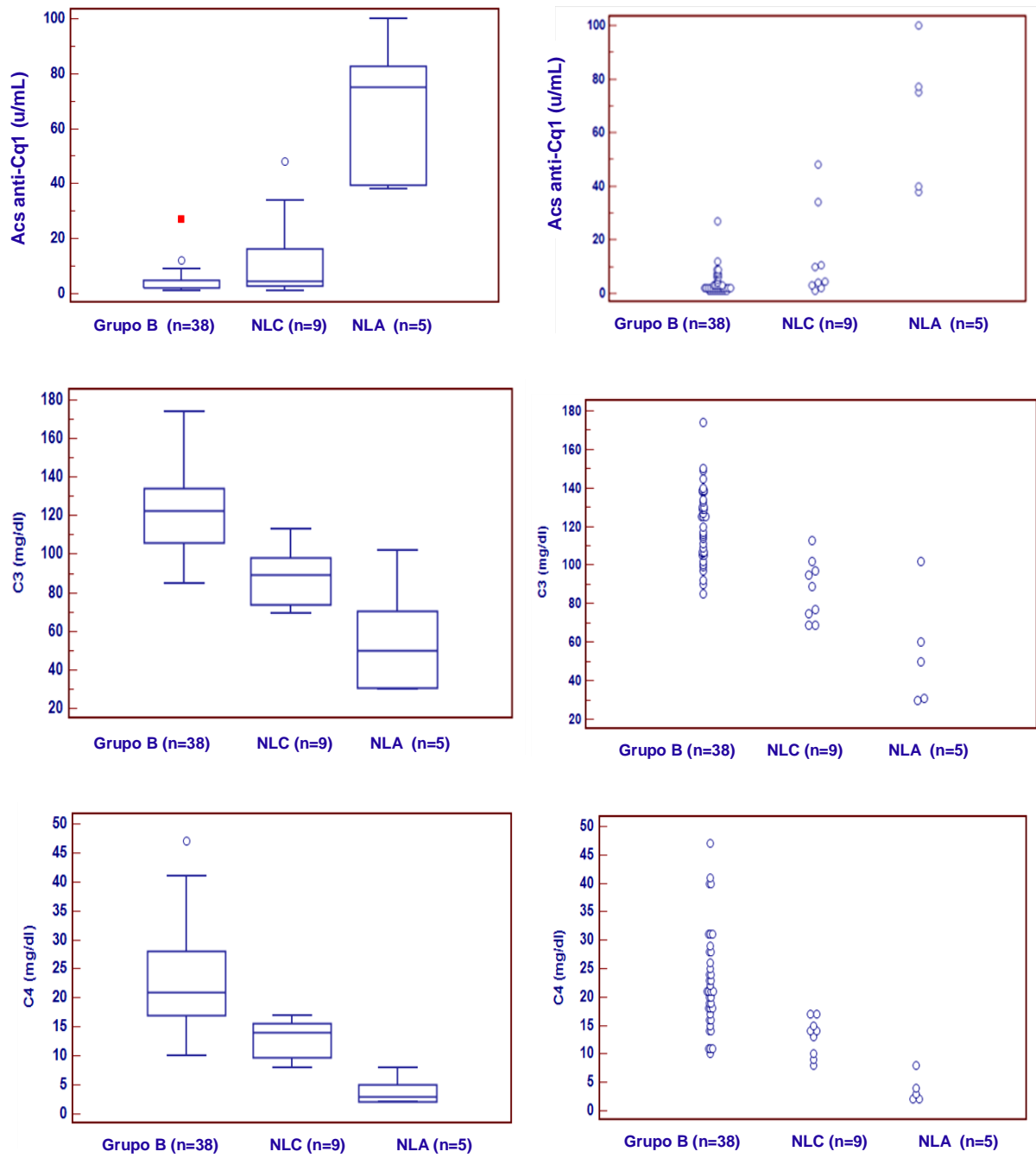
Variable	Grupo NLC	Grupo NLA	<i>p</i>
n	9	5	
C3 mediana (mínimo-máximo) (mg/dL)	89 (69-113)	50 (30-102)	0,0470
C4 mediana (mínimo-máximo) (mg/dL)	14 (8-17)	3 (2-8)	0,0020
ANA positivo (%)	78%	100%	0,2549
Acs a-DNA_{dc} positivo (%)	33%	80%	0,0943
Acs anti-C1q mediana (mínimo-máximo) (U/mL)	4 (1-48)	75 (38-100)	0,0040
Índice P/C MAO mediana (mínimo-máximo)	0,27 (0,20-0,74)	0,55 (0,18-0,44)	0,2867

n: número de pacientes. NLC: nefropatía lúpica controlada. NLA: nefropatía lúpica activa. C3: complemento C3. C4: complemento C4. ANA: anticuerpos antinucleares. Acs a-DNA_{dc}: anticuerpos anti-DNA de doble cadena. Acs anti-C1q: anticuerpos anti-C1q. Índice P/C MAO: índice proteinuria /creatininuria en muestra aislada de orina.

En la tabla 2 se muestran los resultados de laboratorio de los 14 pacientes del grupo A que presentaron nefropatía, de los cuales 9 presentaron NLC y 5 NLA. En el grupo de pacientes con NLA, los niveles de anti-C1q fueron significativamente más elevados mientras que los niveles de C3 y C4 se encontraron disminuidos al compararlos con el grupo NLC. Al analizar los ANA, Acs a-DNA_{dc} e índice P/C MAO no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Cuando se compararon los niveles de Acs anti-C1q entre los grupos B, NLC y NLA, se observó un incremento estadísticamente significativo del valor mediana de los Acs anti-C1q entre los grupos, con una tendencia significativa ($p < 0,0001$); este incremento fue más marcado en el grupo con NLA. Con respecto a C3, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo B y todos los pacientes con nefropatía ($p < 0,001$), pero no se observó diferencia significativa entre los grupos NLC y NLA ($p > 0,05$). Se observó una disminución estadísticamente significativa del valor mediana de C4 entre los tres grupos (tendencia $p < 0,0001$), siendo más marcada en el grupo con NLA (Figura 2).

FIGURA 2. Comparación de medianas entre grupos B, NLC y NLA.



Grupo B: control saludable, NLC: nefropatía lúpica controlada, NLA: nefropatía lúpica activa. Acs anti-C1q: anticuerpos anti-C1q, C3: complemento C3, C4: complemento C4.

DISCUSIÓN

El LES-p se suele presentar con mayor morbilidad y mortalidad que en los adultos; siendo la NL la complicación mas frecuente, ya que está presente en distintos grados en dos tercios de los niños con LES-p (1,2,20-22).

El diagnóstico de la NL, tanto en adultos como en niños, se realiza mediante la Bx renal y se cuestiona la indicación de una segunda Bx por las posibles complicaciones y por ser un método invasivo para ser utilizado en el seguimiento del estatus renal (2,3,20,22)

Se cree que varios autoanticuerpos, especialmente los Acs a-DNA_{dc}, juegan un papel principal en la inducción de la injuria renal (23). Se ha propuesto que los títulos aumentados de Acs a-DNA_{dc} e hipocomplementemia se asocian con la actividad de la enfermedad renal (2,22,24). Sin embargo, la falta de especificidad de estos marcadores biológicos para el diagnóstico (Dx) de las exacerbaciones renales ha llevado a la búsqueda de otros Acs que podrían contribuir al Dx de la nefropatía y ayudar a predecir una activación del compromiso renal.

El Dx correcto de una exacerbación de la NL aún representa un desafío importante. La identificación serológica de la misma es preferible antes que repetir una Bx renal. La presencia de Acs anti-C1q, ya sea sólo o en combinación con otros marcadores serológicos, es mejor para predecir la actividad del compromiso renal. Por ello, estos Acs han sido propuestos como un marcador no invasivo de injuria renal en pacientes adultos con LES, ya que han mostrado una buena correlación con la NLA. Esto puede deberse a un posible rol en la patogénesis del daño renal dado por los Acs anti-C1q (8,25).

Es de suma importancia contar con estudios en pediatría, ya que es una población de baja incidencia de la enfermedad pero con mayor tasa de morbimortalidad y es escasa la bibliografía al respecto. En el presente estudio se investigó la frecuencia de positividad de los Acs anti-C1q en pacientes con LES-p y su asociación con los parámetros tradicionales de monitoreo de actividad de la NL. Se observó una frecuencia de positividad del 59 % para los Acs anti-C1q, lo que concuerda con trabajos realizados tanto en adultos como en niños (8,10,14,16,27-30). En el grupo control saludable se observó que los Acs anti-C1q están presentes en un bajo porcentaje al igual que otros autoanticuerpos como los ANA. Ambos autoanticuerpos se encontraron en un 5% en este grupo, hallazgo que coincide con trabajos publicados (8,13,16,25,27,29).

Al analizar la correlación lineal de los Acs anti-C1q con fracciones C3 y C4 del complemento en pacientes con LES-p, se encontró una correlación débil negativa pero estadísticamente significativa, lo que se apoya en varios trabajos publicados (10,16). En cuanto al índice P/C MAO no se encontró correlación alguna con Acs anti-C1q, tal como lo observado en el trabajo de Picard y col. (26).

No se encontró correlación entre la presencia de Acs anti-C1q y Acs a-DNA_{dc}, a pesar de que el grupo de pacientes con LES-p mostró la misma frecuencia de positividad para ambos Acs, al igual que en el trabajo realizado por Meyer y col. (9)

En este trabajo se observó compromiso renal en el 82% (14/17) de los pacientes con LES-p, lo cual corrobora datos publicados que en niños la nefropatía por LES se presenta entre 50%-80% en algún momento del curso de la enfermedad, mientras que en adultos se da en un 40%-50% (1,24). Sólo el 36% de los pacientes con NL presentaron NLA.

En diferentes trabajos donde se compara la NLA, con nefritis controlada o inactiva o LES activo sin nefropatía, se propuso la determinación de Acs anti-C1q como marcador para evaluar actividad de la enfermedad renal (8-11,13,16,25,27). Pocos autores hacen referencia a

la NL en pediatría, entre ellos Kader y col. (16) y Picard y col. (26) y ambos concluyen que los niveles de Acs anti-C1q son un buen marcador de la NLA. En este trabajo se observó que los Acs anti-C1q estaban aumentados en pacientes con NLA comparado con los pacientes NLC, coincidiendo con los autores anteriormente citados. De los demás parámetros estudiados, la fracción C4 del complemento se encontró significativamente disminuida en el grupo NLA, lo que concuerda con lo observado en diferentes estudios (10,13,27). Tanto los Acs anti-C1q como C4 resultaron ser buenos marcadores en el grupo de pacientes con NLA, el primero hallándose aumentado y el segundo disminuido.

Aunque el tamaño muestral es bajo en comparación a otros estudios, los hallazgos son importantes ya que el LES-p es una enfermedad poco frecuente en niños y adolescentes. Si bien los pacientes del grupo NLA fueron 5, resultaron suficientes para marcar una tendencia estadísticamente significativa. Sería conveniente validar esta tendencia en una cohorte mayor de pacientes con LES-p, para confirmar el valor diagnóstico y pronóstico de los Acs anti-C1q en el compromiso renal activo.

El aumento de los niveles de Acs anti-C1q y la disminución de la concentración de la fracción C4 del complemento se asocian con la actividad de la nefropatía en pacientes con LES-p. Esto sugiere que los Acs anti-C1q pueden ser un nuevo marcador serológico confiable para la identificación de pacientes con LES-p y NLA.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra Adriana Cassinerio por su gran su ayuda a lo largo del período de trabajo. Y a todo el personal del Laboratorio de Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stichweh, D., and V. Pascual. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 321-329.
2. Rivera F, Romera A, Vozmediano, C. Nefropatía lúpica. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-nefropatia-lupica-164>
3. Brunner HI, Huggins J and Klein-Gitelman MS. Pediatric SLE—towards a comprehensive management plan. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7: 225-233.
4. Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnol* 2010; Article ID 638413.
5. Liphaut BL, and Kiss MHB. The role of apoptosis proteins and complement components in the etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 327-333.
6. Potlukova E and Kralikova P. Complement Component C1q and Anti - C1q Antibodies in Theory and in Clinical Practice. *Scand J Immunol* 2008; 67: 423-430.
7. Gunnarsson I, Ronnelid J, Huang YH, et al. Association between ongoing anti-C1q antibody production in peripheral blood and proliferative nephritis in patients with active systemic lupus erythematosus. *Br Rheumatol* 1997; 36: 32-37.
8. Chen PC, Wang CR, Liu MF, et al. Correlation between the renal C1q deposition and serum anti-C1q antibody: A potential role of anti-C1q antibody in lupus nephritis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002; 20: 223-227.
9. Meyer OC, Nicaise-Roland P, Cadoudal N, et al. Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R87.
10. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, et al. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 444-448.
11. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, et al. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3115-3121.
12. Moroni GA, Radice A, Giammarresi G, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:234-237.
13. Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y, et al. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: A controlled study of 126 consecutive patients". *Arthritis Rheumatol* 2011; 63: 2436-2444.
14. Altintas ND, Tiryaki AO, Tutkak H, et al. An analysis of the relationship between different autoantibodies and clinical findings in a group of Turkish patients with systemic lupus erythematosus. *Gazi Medical Journal* 2008; (19):126–132.
15. Yin Y, Wu X, Shan G and Zhang X. Diagnostic value of serum anti-C1q antibodies in patients with lupus nephritis: a meta-analysis. *Lupus* 2012; 21:1088-1097.
16. Abdel Kader MS, Abd Elaziz MM, and Ahmed DH. Role of serum anti-C1q antibodies as a biomarker for nephritis activity in pediatric and adolescent Egyptian female patients with SLE. *Expert Opin Med Diagn* 2012; 6:489-498.

17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
18. Lozano Triana CJ. Examen general de orina: una prueba útil en niños. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2016; 64:137-147.
19. Weening JJ, D'Agati VD, Schwaetz MM, et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241-50.
20. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología* 2012;32:1–35
21. Choi J, Kim ST and Craft J. The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus – An Update. *Curr Opin Immunol* 2012;24:651-657.
22. Casado Picon R, Lumbreras Fernández J, Muley Alonso R y Vara Martín J. Evolución a largo plazo de la nefritis lúpica de inicio en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2010;72: 317-323.
23. Gensous N, Marti A, Barnetche T. et. al. Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: a systematic literatura review. *Arthritis Res Ther* 2017;19:238.
24. Goilav B, Putteman C and Rubinstein T B. Biomarkers for Kidney involvement in pediatric lupus. *Biomark Med* 2015; 9:529-543.
25. Tan Y, Song D, Wu LH, Yu F, and Zhao MH. Serum levels and renal deposition of C1q complement component and its antibodies reflect disease activity of lupus nephritis. *BMC Nephrol* 2013; 14:63.
26. Picard C, Lega JC, Ranchin B, et al. Anti-C1q autoantibodies as markers of renal involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2017; 9:1537-1545.
27. Chi S, Yu Y, Shi J, et al. Antibodies against C1q Are a Valuable Serological Marker for Identification of Systemic Lupus Erythematosus Patients with Active Lupus Nephritis. *Dis Markers*. 2015;2015: 450351.
28. López Y P, González L A, Restrepo M, et al. Anticuerpos Anti-C1q como marcadores de compromiso renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colom Reumatol* 2013;20:195-201.
29. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 24 :42-49.
30. Gargiulo MA, Gomez G, Khoury M, et al. Asociación entre presencia de anticuerpos anti-C1q y nefritis activa en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Medicina (B Aires)* 2015;75:23-28.