



TÉCNICAS DE LABORATORIO PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

LABORATORY TECHNIQUES FOR THE STUDY OF AUTOIMMUNE DISEASES: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Jaime Gustavo Espinoza-Carbajal ^{1*}, César Narcés Díaz-Sánchez¹, Carlos E. Chamochumbi-Rodríguez¹, Xiomara, Alva-Huamán¹, Zully Tisnado-López¹, Daiana Rodríguez-Pesantes¹, Dulcemaría Arévalo-Ramírez¹, Kassandra Muñoz-Guerra¹, Alexander Ramírez-Montes¹, Berenice Reyes-Morales¹, Christian Escalante-Neyra¹, Kelvin Aguilar-Varas¹, Alex Ruiz-Cueva¹, Robin Smith Sáenz-Rojas¹, Luis Basilio-Vela¹, Grecia Muñoz-Plasencia¹.

¹Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de Trujillo, Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo, Perú

Jaime Gustavo Espinoza Carbajal		https://orcid.org/0000-0003-1656-409X
César Narcés Díaz Sánchez		https://orcid.org/0000-0001-7645-2300
Carlos E. Chamochumbi Rodríguez		https://orcid.org/0000-0001-5724-4098
Xiomara Alva Huamán		https://orcid.org/0009-0005-1122-6587
Zully Tisnado López		https://orcid.org/0000-0001-5851-7561
Daiana Rodríguez Pesantes		https://orcid.org/0000-0001-7069-5096
Dulcemaría Arévalo Ramírez		https://orcid.org/0000-0002-4167-4787
Kassandra Muñoz Guerra		https://orcid.org/0009-0009-1939-1172
Alexander Ramírez Montes		https://orcid.org/0000-0003-1181-4328
Berenice Reyes Morales		https://orcid.org/0009-0002-6782-7881
Christian Escalante Neyra		https://orcid.org/0009-0007-8826-2126
Kelvin Aguilar Varas		https://orcid.org/0000-0002-3172-4998
Alex Ruiz Cueva		https://orcid.org/0000-0002-0909-0212
Robin Smith Sáenz Rojas		https://orcid.org/0000-0001-6213-9129
Luis Basilio Vela		https://orcid.org/0009-0001-7446-3011
Grecia Muñoz Plasencia		https://orcid.org/0009-0008-0938-6540

Artículo de Revisión

Recibido: 15 de septiembre de 2023
Aceptado: 15 de noviembre de 2023

Resumen

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, el cual afecta a múltiples órganos y tejidos. No se conocen todos los detalles de su origen. En distintas investigaciones realizadas, se puede entender que LES afecta principalmente a mujeres y se sugiere que podría estar relacionado con factores hormonales y genéticos. La prevalencia del lupus varía en diferentes regiones del mundo. En Perú, se estima que afecta alrededor de 50 de cada 100,000 habitantes al año, siendo esta enfermedad difícil de diagnosticar debido a que sus síntomas se asemejan a los de otras enfermedades. A nivel global, el lupus estaría con mayor presencia en América, Asia y el norte de Europa, especialmente entre las poblaciones hispana y afroamericana. Sin embargo, la frecuencia de LES en los países de África Occidental disminuye en comparación a los antes mencionados. El diagnóstico del lupus no se basa en la aplicación de una sola prueba, por el contrario, es necesario hacer distintas combinaciones de ensayos de laboratorio, así como evaluaciones médicas y pruebas de imágenes. Se ha observado que los autoantígenos del lupus se encuentran en células apoptóticas, lo que sugiere que estas células podrían ser la fuente de los antígenos involucrados en la enfermedad, lo cual sugiere mayor estudio de estos casos para poder ayudar al diagnóstico oportuno de esta enfermedad.

Palabras clave: Autoinmunidad, lupus eritematoso sistémico, autoanticuerpos.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease, which affects multiple organs and tissues. Not all the details of its origin are known, in different investigations carried out, it can be understood that SLE mainly affects women and it is suggested that it could be related to hormonal and genetic factors. The prevalence of lupus varies in different regions of the world. In Peru, it is estimated that it affects around 50 out of every 100,000 inhabitants per year, making this disease difficult to diagnose because its symptoms resemble those of other diseases. At a global level, lupus would be most prevalent in America, Asia and northern Europe, especially among the Hispanic and African-American populations. However, the frequency of SLE in West African countries decreases compared to those mentioned above. The diagnosis of lupus is not based on the application of a single test; on the contrary, it is necessary to perform different combinations of laboratory tests, as well as medical evaluations and imaging tests. It has been observed that lupus autoantigens are found in apoptotic cells, which suggests that these cells could be the source of the antigens involved in the disease, which suggests further study of these cases to help in the timely diagnosis of this disease.

Keywords: Autoimmunity, systemic lupus erythematosus, autoantibodies



*Autor para correspondencia: E. mail: jgespinozac@unitru.edu.pe

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rebiol.2023.43.02.11>

1. Introducción

La autoinmunidad es la carencia o pérdida de soportar o tolerar de un organismo a los autoantígenos, la cual es la respuesta inmune contra los tejidos (células) propios. La relación entre esta perturbación del sistema inmune y factores importantes como los ambientales, en una persona con la sensibilidad genética, conlleva al inicio y/o desarrollo de problemas autoinmunes. El resultado de la enfermedad autoinmune reumática requiere de la incorporación de una anamnesis completa y un examen físico diario, que lleve a la realización e interpretación de pruebas diagnósticas de laboratorio e imagenológicas apropiadas (Venegas, 2014).

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune crónica que puede afectar a todos los órganos y tejidos del cuerpo (Fava & Petri, 2019). La patogenia del LES es el resultado de interacciones complejas entre factores epigenéticos, genéticos, hormonales, étnicos, inmunorreguladores y ambientales, y varios puntos clave de estas conexiones multifactoriales aún no están claros. Se sabe que el LES, así como también otras enfermedades autoinmunes es una enfermedad predominantemente femenina. Se sabe poco sobre los orígenes de este sesgo sexual, sin embargo, se sugiere la presencia de factores genéticos u hormonales ligados al cromosoma X (Zucchi et al., 2022).

El lupus afecta a una población mundial de al menos cinco millones de individuos y más de cien mil personas son diagnosticadas con la enfermedad cada año. Solo en el Perú, registramos una prevalencia está alrededor de 50 casos por cada 100 mil habitantes al año, aunque

puede llevar varios años diagnosticar a alguien con lupus debido a que los síntomas presentados son parecidos a los de varias enfermedades diferentes (Bermúdez *et al.*, 2016). La prevalencia del lupus dentro de la población general varía según la región, oscilando entre 4 y 250 casos por cada 100,000 habitantes (Shim et al., 2014). Estas estadísticas presentan variaciones a nivel mundial, siendo más común en América, Asia y el norte de Europa, donde afecta a 40 de cada 100,000 habitantes. Se ha observado una mayor incidencia entre la población hispana y afroamericana (Alonso, 2017).

En poblaciones con diversidad étnica, se ha observado que hay una mayor incidencia de lupus en grupos de ascendencia no caucásica, especialmente en personas de raza negra. Esto es especialmente notable en poblaciones de origen africano en Europa, América y el Caribe. Sin embargo, en los países de África Occidental, la frecuencia de LES es relativamente baja (Ingvarsson *et al.*, 2016).

Como resultado, se calcula que la proporción de casos entre mujeres y hombres es de 6 a 10 en la mayoría de las series etarios, lo que significa que más del 90% de los pacientes son mujeres. Esta discrepancia por género se mantiene en todos los grupos étnicos. Además, la frecuencia también es mayor en mujeres, presentando niveles más altos en distintos momentos de la vida de acuerdo a las investigaciones, típicamente entre los 30 y 64 años de edad. Es importante destacar que el predominio femenino es mucho menos pronunciado dentro del grupo de menores de edad y en sujeto de atención médica de adultos mayores (Shim et al., 2014).

Citar como:

Espinoza-Carbajal, J., Díaz-Sánchez, C., Chamochumbi-Rodríguez, C., Alva-Huamán, X., Tisnado-López, Z., Rodríguez-Pesantes, D., Arévalo-Ramírez, D., Muñoz-Guerra, K., Ramírez-Montes, A., Reyes-Morales, B., Escalante-Neyra, C., Aguilar-Varas, K., Ruiz-Cueva, A., Sáenz-Rojas, R., Basilio-Vela, L., Grecia Muñoz-Plasencia. TÉCNICAS DE LABORATORIO PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. *REBIOL*, 43(2), 01-13.

No obstante, existen investigaciones que indican que las tasas de aparición y prevalencia tienden a ser más bajas en comunidades rurales, aunque esta situación puede estar influenciada por disparidades en la atención médica (Jiménez et al., 2021).

No hay una sola prueba para diagnosticar el lupus, pero un médico puede hacerlo preguntando sobre el historial médico y los síntomas de una persona, realizando un examen físico completo y realizando pruebas de laboratorio (Jiménez et al., 2021). Las inmunoglobulinas anti-ADN de cadena doble son las inmunoglobulinas estudiadas en mayor medida en el lupus. Estas moléculas son una subclase de inmunoglobulinas antinucleares con capacidad de unión tanto al ADN monocatenario como al ADN bicatenario, y suelen ser los isotipos IgG o IgM. Las células apoptóticas se implicaron originalmente en el LES cuando se encontró que los autoantígenos de LES estaban concentrados en el interior y sobre la superficie de los gránulos pertenecientes a las células apoptóticas, lo que sugiere que las células apoptóticas eran la fuente de los antígenos (Narváez, 2020). La presente investigación tiene como objetivo recopilar información científica actualizada, para explorar las metodologías que están siendo usadas en el diagnóstico y seguimiento del LES.

2. Desarrollo

2.1 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El LES es conocida como una enfermedad autoinmune crónica con periodos de exacerbación y remisión que puede afectar cualquier tejido del cuerpo, creando cuadros clínicos muy diversos, teniendo en cuenta que solo el 20% de los casos de LES se presenta en niños, pero tiende a ser más grave en adultos (Hancevic et al., 2015).

Esta enfermedad tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas sistémicas, cutáneas, musculoesqueléticas, cardiovasculares, renales, neuropsiquiátricas, hematológicas, pulmonares y gastrointestinales tanto al inicio de la enfermedad como durante su progresión (Ortega et al., 2011), mismas que se agrupan por orden de gravedad que pueden o no ser específicos del lupus, haciendo que esta patología se clasifique en lupus eritematoso cutáneo agudo, subagudo, crónico e intermitente (Pedráz et al., 2006), aunque debido a la variedad de cuadros clínicos, estos reciben una calificación de acuerdo al tiempo de evolución, histología y hallazgos de laboratorio.

Así mismo, se conoce que esta enfermedad autoinmune crónica con compromiso multiorgánico, curso y pronóstico variable, y las tasas de supervivencia han mejorado en las últimas décadas. Varios estudios han informado una tasa de supervivencia a 5 años de más del 90%, dentro del cual muchos factores pueden contribuir a mejorar la supervivencia, incluido el conocimiento de la enfermedad moderada, mejores métodos de diagnóstico e intervenciones terapéuticas más tempranas y eficaces, como inmunosupresores, antibióticos, antihipertensivos, hemodiálisis y trasplantes, aunque existen muy pocos estudios que han tratado de evaluar la utilidad de los factores pronósticos relacionados con la mortalidad y las escalas pronósticas en pacientes con LES ingresados en la unidad de cuidados intensivos (Aleman, 2020).

Por otra parte, dentro de los patrones clínicos y de laboratorio del LES encontrados, se ha evaluado que estos varían según la edad de inicio, y la evidencia de una menor incidencia de LES después de los 50 años es del 9 %, siendo el lupus de inicio tardío menos grave que las etapas anteriores. (Bermúdez et al., 2016). Es así que, el inicio tardío del LES se asocia clínicamente con mayor frecuencia a serositis, afectación pulmonar y síndrome de rash malar, mientras que la erupción palúdica, la fotosensibilidad, la alopecia, el fenómeno de Raynaud, las manifestaciones neuropsiquiátricas y la enfermedad renal son menos frecuentes, aunque hay estudios recientes que describen al lupus eritematoso sistémico tardío con mayor actividad de la enfermedad y daño orgánico a expensas de compromiso neurológico, eventos tromboticos, osteoporosis e hipertrigliceridemia (Acosta et al., 2016).

Molinelli et al. (2020), indica que el diagnóstico del LES está basado en presencia de diversos síntomas clínicos, hallazgos de laboratorio y criterios distintos establecidos por organizaciones médicas, cabe resaltar que los diversos avances en el diagnóstico han permitido una identificación más temprana y exacta de la enfermedad, según Asif et al. (2022), a partir de dicho diagnóstico se pudo establecer el tratamiento que consiste en el control de síntomas y prevención de futuras complicaciones, los avances en la terapia farmacológica han llevado a una mejor gestión de la enfermedad y una reducción en la

gravidad de los brotes. Pan et al. (2022), sostiene que los medicamentos inmunosupresores, como los corticosteroides y los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, son utilizados para controlar la inflamación y regular el sistema inmunológico.

2.2 CASUÍSTICA A NIVEL LOCAL, NACIONAL E INTERNACIONAL

El LES es una condición relativamente común y universal. Mendoza & Galarza (2016), evaluaron la prevalencia de LES en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el año 2014. Encontraron que la prevalencia de LES fue de 24 casos por cada 100,000 habitantes, lo que indica una alta carga de enfermedad en esta región. En nuestro país, se llevó a cabo el estudio de Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases (COPCORD), con el objetivo de conocer la prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidades, el cual consistió en una muestra de personas de 1965 de una comunidad urbana marginal. Se encontrándose una prevalencia de lupus de 0.05%, es decir, 50 personas por cada 100,000 habitantes (IC 95%) (Carmona, 2018).

A nivel local, los laboratorios clínicos suelen utilizar una combinación de pruebas serológicas para el diagnóstico del LES. Estas pruebas incluyen la determinación de autoanticuerpos como los anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-dsDNA, anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos anti-Smith (anti-Sm). Estas pruebas se realizan mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta, ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) y técnicas de inmunodifusión. Los resultados positivos de estas pruebas pueden respaldar el diagnóstico de LES y ayudar a evaluar la actividad de la enfermedad (American College of Rheumatology, 2019)

A nivel nacional e internacional, existen consensos y directrices establecidas para el uso de estas técnicas de laboratorio en el diagnóstico y seguimiento del LES. Por ejemplo, la American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) han publicado criterios y pautas actualizadas para el diagnóstico y clasificación del LES, que incluyen la

evaluación de los resultados de las pruebas serológicas. Estas directrices están respaldadas por estudios clínicos y revisiones sistemáticas realizadas por expertos en el campo de las enfermedades autoinmunes (Ruiz & Khamashta, 2011).

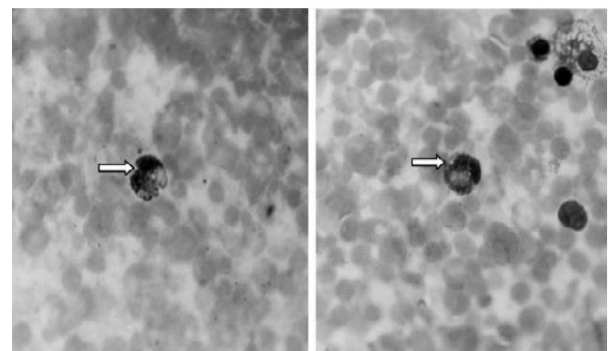
2.3 FENÓMENO LE (*Lupus Eritematoso*)

El fenómeno LE consiste en observar un tipo de célula específica que es extraída de la médula ósea o sangre periférica, en la cual se observa neutrófilos maduros y muchas veces también monocitos y eosinófilos, que están fagocitando las sustancias segregadas que el organismo considera extraño que provienen de diversos leucocitos que muestran sus núcleos desplazados a la periferia, haciendo esta observación de estas células podemos relacionar la presencia de la enfermedad o descartarla (Cabrejos et al., 2013)

La prevalencia y la incidencia del LE son ampliamente reconocidas en todo el mundo, aunque no hay investigaciones epidemiológicas sistemáticas que evalúan específicamente la frecuencia con la que esta enfermedad afecta a los pacientes. (Ortega et al., 2011).

Figura 01

Frotis de sangre periférica de paciente con lupus en donde se observan polimorfonucleares con inclusiones citoplásmicas que corresponden a material nuclear fagocitado (flecha). Imagen característica de las células LE (Carrillo et al., 2012).



2.4 Prueba para Anticuerpos Anti Nucleares (ANA)

El anticuerpo antinuclear (ANA) es el autoanticuerpo más frecuente y se encuentra en más del 95% de los individuos con LES. La prueba ANA tiene una alta capacidad para detectarlo (>95% de sensibilidad), pero

su especificidad para el LES es baja, llegando a ser tan solo del 36%. Adicionalmente, alrededor del 10% de los niños que se consideran "sanos" reportando un caso positivo para ANA (Bello et al., 2023).

Según Orteaga et al. (2011), se lleva a cabo un análisis cuantitativo de los autoanticuerpos presentes en la sangre mediante inmunofluorescencia indirecta debido a la alta sensibilidad de esta técnica para detectar anticuerpos antinucleares (ANA). Todos los pacientes con lupus dan resultados positivos en esta prueba, pero estos anticuerpos no son exclusivos del LES, ya que también pueden estar presentes en otras enfermedades.

Por otro lado, sobre la detección de ensayos antinucleares (ANA) mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (ANA-IFI), se destaca que la sensibilidad y la simplicidad de esta prueba la utilizan en un método muy utilizado para la evaluación inicial del LES. Las personas con LES (> 95%) muestran un resultado positivo para ANA, lo que ayuda a descartar este diagnóstico cuando el resultado es negativo. No obstante, sólo entre el 11%-13% de los pacientes con un resultado positivo en la prueba de ANA realmente tienen lupus, y hasta el 15% de las personas completamente sanas pueden dar un resultado positivo en esta prueba (Cabiedes y Núñez, 2010). Por tanto, un resultado positivo para ANA no es indicativo de lupus u otras enfermedades autoinmunitarias o del tejido conectivo, aunque este biomarcador sea relevante. Se ha investigado ampliamente la relevancia clínica de los ANA en enfermedades autoinmunitarias, y se ha determinado que este biomarcador tiene una especificidad del 97% y una sensibilidad del 94%. Por lo tanto, resulta de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de pacientes que presentan enfermedades autoinmunitarias. No obstante, es importante realizar la detección de ANA de manera ordenada y razonable, considerando otros aspectos clínicos y pruebas complementarias, para evitar interpretaciones incorrectas y asegurar un diagnóstico preciso (León et al., 2022).

Para llevar a cabo esta investigación, se obtuvo el consentimiento de todas las personas que participaron en las entrevistas, asegurando así el respeto por el derecho a la privacidad de cada uno de los entrevistados.

Figura 02. Kit de prueba de ANA-HEp-2 AESKUSLIDES®. (Medicalexpo, 2023).



2.5 Anticuerpos anti-DNA de doble cadena

Los anticuerpos anti-dsDNA, también conocidos como anticuerpos anti-ADN nativo, son marcadores serológicos altamente específicos en LES. No obstante, su sensibilidad es moderadamente baja, ya que solo están presentes de manera transitoria en un poco más de la mitad de los afectados con lupus en algún lapso de la evolución de la condición médica (Molina, 2007).

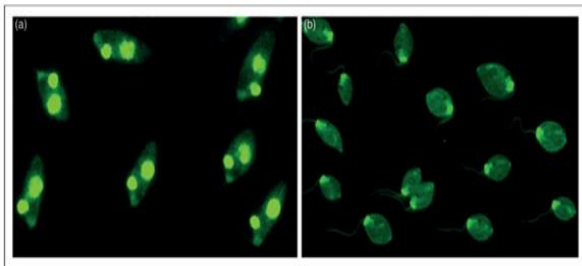
Se considera factible la determinación de esta clase de anticuerpos con hasta más de un año de anticipación al diagnóstico clínico de LES; considerando también que un incremento de estos se interpreta como una alta probabilidad de que ocurra un brote severo de LES en el lapso de un semestre (Wang & Xia, 2019).

Existe una relación entre el nivel de anticuerpos autoanticuerpos (Abs) dirigidos a antígenos nucleares (ANAs-Abs), especialmente aquellos que se unen al ADN de doble cadena (dsDNA-Abs), y diversas enfermedades reumatológicas, siendo el LES la afección más predominante en este contexto (Arévalo *et al.*, 2023). Por lo tanto, para hacer un diagnóstico completo, es fundamental hacer una correcta isotipificación de estos anticuerpos en las distintas metodologías existentes, abarcando técnicas de inmunoensayo de quimioluminiscencia, de fluorescencia indirecta con *Crithidia luciliae* (CLIFT); también es posible realizar ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA),

mutiplex (MIA) y radioinmunoensayos de Farr (Orme *et al.*, 2021).

Figura 03

Diferenciación de un resultado positivo con patrones de fluorescencia en cinetoplasto de Crithidia luciliae (CLIFT) (a) y un resultado negativo (b). (Krause et al., 2015).



2.6 Anticuerpos contra antígenos nucleares extractables (ENA)

Estos anticuerpos tienen la capacidad de diagnosticar y predecir enfermedades, y pueden detectarse varios años antes de que aparezcan los síntomas clínicos. De manera general se puede decir que los anticuerpos anti-Sm son exclusivos del LES. Sin embargo, sólo se presenta en 15% a 30% de los pacientes; los anti-RNP se pueden detectar entre el 25% y el 47% de los pacientes con LES (Molina, 2007). La detección de anticuerpos contra antígenos nucleares extractables (ENA) se realiza mediante técnicas de laboratorio específicas. Las pruebas más comúnmente utilizadas son:

2.6.1 Inmunodifusión doble (ID)

Esta técnica se basa en la formación de líneas de precipitación en una placa de agar con geles de agarosa, utilizando sueros de pacientes. Se utilizan sueros de referencia que contienen antígenos nucleares específicos (por ejemplo, Sm, RNP, Ro/SSA, La/SSB) y se comparan con el suero del paciente. Si hay reacción entre los anticuerpos presentes en el suero del paciente y los antígenos de la placa, se observará la formación de líneas de precipitación (Molina, 2007).

2.6.2 Ensayo de inmunoprecipitación (IP)

Este ensayo utiliza extractos celulares o proteínas purificadas de células como fuente de antígenos. Los sueros de los pacientes se incuban con estos antígenos

en condiciones específicas. Luego, se agrega una proteína que se une a los anticuerpos (por ejemplo, proteína A o G) y se forma un complejo inmunoprecipitado. Este complejo se separa por electroforesis y se visualizó mediante tinción o transferencia a una membrana para su detección (Molina, 2007).

2.6.3 Ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFI)

En esta técnica, se utilizan sustratos con células o tejidos humanos que expresan los antígenos nucleares de interés. Los sueros de los pacientes se incuban con los sustratos y, posteriormente, se detectan los anticuerpos unidos utilizando un anticuerpo secundario conjugado con fluorocromo. La fluorescencia se visualiza utilizando un microscopio de fluorescencia (Narváez, 2020).

2.6.4 Ensayos de inmunoensayo enzimático (ELISA)

Estos ensayos utilizan placas de microtitulación recubiertas con los antígenos nucleares de interés. Los sueros de los pacientes se incuban en las placas y los anticuerpos unidos se detectan utilizando una enzima conjugada. La reacción enzimática produce un cambio de color que se puede cuantificar y se correlaciona con la presencia y la cantidad de anticuerpos (Narváez, 2020).

2.7 Análisis de orina

Este mecanismo se usa para hallar la presencia de proteína en la orina, distingue el descarte de proteína por medio de la orina debido a que los riñones no purifican debidamente (proteinuria). La recopilación de orina a lo largo de un tiempo de 24 horas puede contribuir a información significativa. Los análisis más frecuentes son los que se llevan a cabo para revelar la presencia de cilindros celulares (fracción de células, que son descartadas cuando se cuela la sangre por medio de los riñones) (Sihues, 2021).

Un test de análisis de orina puede evidenciar niveles prominentes de glóbulos rojos o proteína en la muestra orina, lo que tiene lugar cuando el lupus perjudica a los riñones (Mayo Clinic, 2022).

Como sabemos el Lupus también desarrolla su enfermedad sobre los riñones sin previo aviso, por lo que

una prueba de orina es fundamental. Los riñones se ocupan de descartar los desperdicios del organismo. Una muestra de orina evidencia algunas veces la dificultad que tiene el riñón con la función renal. La prueba de orina más común es para evidenciar la existencia de cilindros celulares (fracción de células, que son descartadas cuando se cuela la sangre por medio de los riñones). Así mismo, se puede verificar si hay niveles de excreción de proteínas en la orina fuera sobre los valores normales, ya que los riñones no decantan la proteína como es debido, conocido como proteinuria. La recolección de muestra de orina a lo largo de un tiempo de 24 horas puede contribuir a información significativa del estado clínico del paciente con sospecha de enfermedad autoinmune tipo LES (Lupus Foundation of America, 2013).

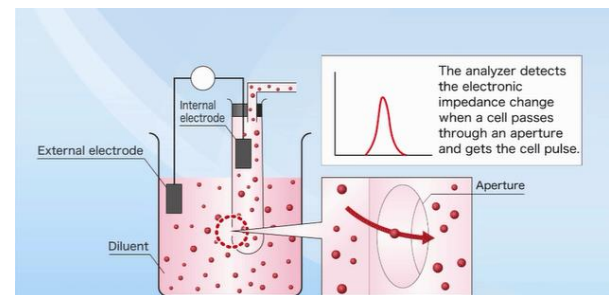
2.8 Hemograma completo

Según el American College of Rheumatology, una de las alteraciones comunes en pacientes con LES se da nivel hematológico, al inicio de la enfermedad y en su desarrollo, siendo la anemia la alteración más común, aunque también se incluye la leucopenia, linfadenopatía, esplenomegalia y trombocitopenia (García & Torres, 2019; Reina et al., 2021, Sihues, 2021). La anemia ocurre entre un 50 a un 80% de los casos y tiene un fuerte valor pronóstico debido a que la proporción de pacientes fallecidos con alteraciones hematológicas es mayor que la de los pacientes vivos (García et al., 2002; Martínez et al., 2010). Por ello, una de las estrategias para el diagnóstico consiste en realizar un hemograma completo; una prueba que mide la cantidad de hematíes, leucocitos, plaquetas y hemoglobina (Celkan, 2020).

Actualmente los análisis se realizan de forma automatizada, donde un analizador automatizado realiza mediciones precisas y cuantitativas de los diferentes componentes de la sangre. Esto incluye el conteo total de hematíes, hemoglobina, hematocrito y los diferentes tipos de leucocitos (monocitos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y basófilos). No obstante, también es importante la confirmación mediante un análisis microscópico de la muestra de sangre (MINSa, 2005).

Figura 04

Esquema del procedimiento de hemograma completo automatizado mediante tecnología DynaHelix Flow.



Nota. Este método automatizado emplea un fluido que permite el ingreso de las células a través de la cámara de medición de forma individual, además, evita que las células regresen a la cámara una vez hayan pasado (Tomado de Nihon Kohden Middle East).

2.9 Proteína C reactiva

Se sabe que la proteína C reactiva es usada como marcador referente a la inflamación, así como también daño tisular, siendo una proteína que sea el caso de encontrarse elevada, mostrando unos valores elevados sea el caso que existe infección respecto por bacterias o infección viral (Marcos et al., 2007). También se sabe que es un reactante de fase aguda el cual se sintetiza en el hígado respondiendo a ciertas citoquinas, siendo esta una respuesta a procesos inflamatorios o infecciosos, se suele observar un aumento de la proteína C reactiva en las primeras horas, alcanzando sus niveles pico aproximadamente a 48 horas; en donde se puede decir que en pacientes que presentan lupus eritematoso sistémico así como fiebre, podemos utilizar la proteína C reactiva como ayuda para poder diferenciar si está activa la enfermedad o se encuentra en proceso infeccioso; donde si presenta un valor superior a 8 mg/dL nos puede indicar que está en una fase infecciosa y no un proceso de lupus activo (Molina, 2007).

En personas con LES es común observar elevación de la Proteína C reactiva, donde la existencia de niveles altos de PCR puede distinguir de distintas maneras entre LES activo e infecciones bacterianas, por los que la PCR suele ser baja habitualmente en presencia de brotes de actividad lúpica. Aun así, la proteína C reactiva (PCR) puede aumentar serositis lúpica grave, por lo cual

pueden ser pruebas de rutina, considerando que son eficientemente útiles para discernir distintas causas de fiebre en los distintos pacientes que presentan LES pero como identificador de enfermedad deben confirmarse con otros estudio (Mpblasd, 2019).

La proteína C reactiva se ha considerado tradicionalmente un marcador de infección lúpica. Se ha debatido su valor en el seguimiento de la actividad del lupus (Arévalo et al, 2023).

2.10 Anticuerpos antifosfolípidicos

Los anticuerpos antifosfolípidicos (aPL) son anticuerpos que se encuentran en el suero sanguíneo de algunos pacientes con LES. Estos pertenecen a una diversa familia de anticuerpos, están dirigidos contra varios antígenos, tales como fosfolípidos que son componentes de las membranas celulares y las proteínas de unión a fosfolípidos. Para evaluar los aPL, se utilizan pruebas de laboratorio específicas, entre las pruebas más comunes utilizadas están los ensayos de anticuerpos anticardiolipina (aCL), anti glucoproteína $\beta 2$ ($\alpha\beta 2GP$), anticoagulante lúpico (LAC) (Belfeki et al, 2018; Sammaritano, 2020)

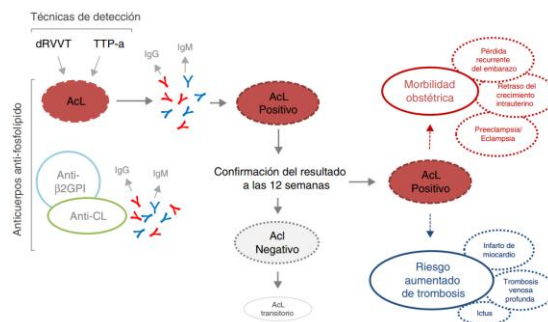
Alrededor de un tercio de los individuos que padecen LES presentan anticuerpos antifosfolípidos (aPL), los cuales se asocian con manifestaciones clínicas como trombosis venosa profunda, obstrucciones arteriales, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, migrañas, fenómenos vasospásticos y fenómeno de Raynaud (Mejía & Mendoza, 2004)

El ensayo de aCL se sostiene en el principio de la unión de los anticuerpos a los cardiolipinas, un tipo de fosfolípidos. Se miden mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA). La prueba de ELISA para los anticuerpos $\alpha\beta 2GP$ proporciona una prueba adicional para detectar la presencia de aPL (Sammaritano, 2020). El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina que bloquea el complejo protrombinasa y, en consecuencia, la producción de trombina, provocando *in vitro* una extensión de los ensayos de coagulación que están influenciados por la presencia de fosfolípidos. El ensayo de anticoagulante lúpico evalúa la prolongación del tiempo de coagulación

debido a la presencia de anticuerpos que interfieren con la cascada de coagulación normal (Valor et al, 2018).

Figura 05

Identificación, análisis e implicaciones clínicas potenciales de la presencia del anticoagulante lúpico



Nota: Identificación, interpretación y potenciales implicaciones clínicas de la presencia del anticoagulante lúpico (Acl) y sus marcadores asociados, como anticardiolipina (Anti-CL), anti-2 glicoproteína I (Anti-2GPI), tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT), fosfolípido (FL), inmunoglobulina (Ig), y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTP-a) (Valor et al. 2018).

2.11 Cuantificación de inmunoglobulinas

La prueba de inmunoglobulinas se utiliza comúnmente para analizar tres tipos principales de anticuerpos (inmunoglobulinas - Ig) que desempeñan diversas funciones para proteger la salud. Este examen es valioso para el diagnóstico y monitoreo de diversas condiciones que pueden resultar en niveles anormales de IgM, IgG y/o IgA, como la artritis reumatoide y el lupus. Es especialmente útil en pacientes con lupus, ya que suelen presentar hipergammaglobulinemia y tienen una alta incidencia de inmunodeficiencia. Adicionalmente, es posible evaluar los niveles de complemento en el organismo, que abarcan el complemento hemolítico total, C3 y C4, frecuentemente funcionan como marcadores de la actividad de la enfermedad (Mejía & Mendoza, 2004).

2.12 Técnica de proteína en reactivo ultrasensible

La técnica de proteína en reactivo ultrasensible juega un rol esencial en el diagnóstico y seguimiento del lupus eritematoso sistémico (LES). Permite identificar y

cuantificar biomarcadores específicos, como los anticuerpos antinucleares (ANA) y otros anticuerpos relacionados con el LES estando incluso en concentraciones mínimas, estas pruebas altamente sensibles resultan fundamentales para diagnosticar la enfermedad en sus etapas iniciales, evaluar su actividad y monitorear la respuesta al tratamiento, brindando información clínica valiosa para la toma de decisiones médicas, al detectar y medir de manera precisa estos biomarcadores, la técnica de proteína en reactivo ultrasensible ayuda a los médicos a evaluar la presencia y gravedad del LES, mejorando así la atención y el manejo de los pacientes (Navarro et al., 2011).

3. Conclusiones

El lupus eritematoso sistémico está considerado como una enfermedad autoinmune crónica, ya que afecta a varios órganos, complicando el estado de salud de las personas que lo padecen, pudiendo hasta ser causal de fallecimientos. También se han realizado múltiples registros, en los cuales se evidencia que el género femenino es el que presenta mayor número de casos a nivel mundial. En el Perú, también se ha registrado que la población femenina adulta mayor, son las más predispuestas en manifestar este tipo de enfermedades, quedando para futuras investigaciones el estudio molecular y genético en relación al género y edad, pudiéndose correlacionar con la casuística mundial.

Se han registrado múltiples estudios en los cuales se hacen referencia a métodos de diagnóstico y de ayuda al diagnóstico para lupus eritematoso sistémico, como son el ANA por IFI, anti DNA por Elisa, complementarios como el examen completo de orina, proteína C reactiva y el hemograma, que muestran aspectos específicos y generales del estado clínico del paciente, llegando a engranar una historia clínica adecuada y poder contribuir al diagnóstico oportuno y eficaz.

4. Contribución de los autores

J. E., C.D., C.CH.: planteamiento, revisión crítica y visto bueno de la versión final del artículo. X.A., Z.T., D.R., D.A., A.R, B.R., CH.E., K.A., A.R., R.S., L.B., G.M.: Recopilación, documento durante todo el proceso de edición y distribución de citas y referencias bibliográficas. Todos los autores han leído el manuscrito final y aprobado la versión.

5. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

6. Referencias Bibliográficas

- Acosta, I., Avila, G., Acosta, E., Aquino, A., Centurión, O. y Duarte, M. (2016). Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 14(1):1-8.
[http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)94-109](http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)94-109)
- Alemán, O. Morales, D., Jardón, J., y Domínguez, Y. (2020). Evolución del estudio de las manifestaciones bucomaxilofaciales del lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Reumatología*, 22(3), 7-15.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000300007&lng=es&tlng=es.
- Alonso, M. (2017). Lupus Eritematoso Sistémico: Epidemiología y presentación clínica en el noroeste de España. [Tesis doctoral, Universidad de Cantabria]. In Repositorio UC.
<https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/404970/TesisMDAM.pdf>
- American College of Rheumatology. (2019). Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/2019-Criteria-ACR-CLR-Submission.pdf>
- Arévalo, B., Serafín, V., Garranzo, M., Montero, A., Barderas, R., Yáñez, P., Campuzano, S. & Pingarrón, J. (2023). Anti-double stranded DNA antibodies:

- Electrochemical isotyping in autoimmune and neurological diseases. *Analytica Chimica Acta*, 1257, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2023.341153>
- Asif, S., Bargman, J. & Auguste, B. (2022). A review of the AURORA and BLISS trials: will it revolutionize the treatment of lupus nephritis?. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 31(3), 278–282. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000792>
- Belfeki, N., Khanfir, M., Said, F. & Homan, M. (2018). Thrombophilia in systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Design Studies*, 43(6), 347 - 353. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85058594699&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=9d625363db70a4509a0041af519fdc6d&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28antiphospholipid+AND+antibodies+AND+LES%29&sl=42&sessionSearchId=9d625363db70a4509a0041af519fdc6d>
- Bello, C., Cañarejo, G., Espinoza, C., Pilco, J., y Zamora, D., (2023). Lupus eritematoso sistémico en edad pediátrica: actualización de la literatura. *Journal of American Health*, 98-108. <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/167/320>
- Bermúdez, W., Vizcaino, V., Fusté, C., González, Z. y Egües, J. (2016). Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Reumatol*, 18(1-2), 9-12. <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/510>
- Cabrejos, C. I. M., & Carlos, E. (2013). Determinación del Fenómeno L.E. (Lupus eritematoso) por efecto de la aplicación del Procaínamida (Biocoryl®) en *Cavia favaporcellus* (cobayo). <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/ECCBB/article/view/473>
- Cabiedes, J., y Núñez, C.(2010). Anticuerpos antinucleares. *Reumatología Clínica*, 6(4), 224–230. [10.1016/j.reuma.2009.10.004](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.10.004)
- Carmona, S. (2018). *Comorbilidades asociadas a lupus eritematoso sistémico en Hospital Santa Rosa II-2 2015-2017, Piura*. [Tesis de Título, Universidad Privada Antenor Orrego]. https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/4026/1/REP_MED.HUMA_SAMANTA.CARMONA_EPIDEMIOLOGIA.CARACTERISTICAS.CLINICAS.LABORATORIALES.COMORBILIDADES.ASOCIADAS.LUPUS.ERITEMASO.SISTEMICO.HOSPITAL.SANTA.ROSA.II2.2015.2017.PIURA.pdf
- Carrillo, R., Carrillo Esper, R., Carrillo-Esper, R., Rosillo, F. J., Girón-Ramírez, V., Raúl Carrillo-Córdova, J., Luis, D., Carlos, A., Luz Villena-López, E., & María Carrillo-Córdova, D. (2012). *Fenómeno de las células de lupus eritematoso (LE): reporte de un caso*. Medigraphic.com. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2012/ms123l.pdf>
- Celkan, T. (2020). What does a hemogram say to us?. *Turk pediatri arsivi*, 55(2), 103–116. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.76301>
- Delgado, J. (2007). *Niveles séricos de Proteína C-reactiva en Lupus Eritematoso Generalizado* [Tesis de grado, Universidad Nacional Autónoma de México]. <http://132.248.9.195/pd2007/0622230/0622230.pdf>
- Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*, 96, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
- García, A., Villegas, A. y González, F. (2002). Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Anales de Medicina Interna*, 17(19).539-543. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002001000011
- García, E. y Torres, E. (2019). Manifestaciones hematológicas en pacientes adultos con lupus

- eritematoso sistémico. *Revista del Nacional (Itauguá)*, 7(11), 5-16.
http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742019000100005
- Hancevic, M., Gobbi, C., Alba, P., Babini, A. y Albiero E. (2015). Evolución y factores pronósticos en pacientes lúpicos con admisión en unidad de terapia intensiva. *Rev Arg Reumatol*, 26(1): 23-28.
<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8826289.pdf>
- Ingvarsson, R., Bengtsson, A. & Jönsen, A. (2016). Variations in the epidemiology of systemic lupus erythematosus in southern Sweden. *Lupus*, 25, 772-780. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923282/>
- Jiménez, D., Bonilla, S., y Fallas, M. (2021). Lupus eritematoso sistémico. *Revista Medica Sinergia*, 6, 60-63.
<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/630/1088>
- Krause, C., Ens, K., Fechner, K., Voigt, J., Fraune, J., Rohwäder, E, Hahn, Danckwardt, M., Feirer, C., Barth, E., Martinetz, T. & Stöcker, W. (2015). EUROPattern Suite technology for computer-aided immunofluorescence microscopy in autoantibody diagnostics. *Lupus*, 24, 516-529. DOI: 10.1177/0961203314559635
- León, G., Menacho, A., Cieza, J., y Segura, R. (2022). Estudio de precisión diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico y fiebre admitidos en un hospital de la Seguridad Social en Lima, Perú, 2010-2019. *Revista Colombiana de Reumatología*.
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.12.003>
- Lupus Foundation of America. (15 de Julio de 2013). *Análisis de laboratorio para el lupus*. Obtenido de National Resource Center on Lupus: <https://www.lupus.org/es/resources/analisis-de-laboratorio-para-el-lupus>
- Medicalexpo. (24 de junio del 2023). *Kit de prueba de ANA-HEp-2 AESKUSLIDES*.
<https://www.medicalexpo.es/prod/aeskugroup/product-67515-825625.html>
- Marcos, F., Albo, I., Árbol, F., Casallo, S., y Valle, P. (2007). Importancia de la proteína C reactiva como marcador de progresión en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Anales de Medicina Interna*, 24(4), 204.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000400013&lng=es&tlng=es.
- Martínez, J., Pérez, M. y López, J. (2010). Alteraciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Acta Médica del Centro*, 4(4), 1-5.
<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/528>
- Mayo Clinic. (21 de octubre de 2022). *Lupus*. Obtenido de Mayo Clinic: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/lupus/diagnosis-treatment/drc-20365790#:~:text=El%20lupus%20puede%20afectar%20estos,el%20lupus%20afecta%20los%20ri%C3%B1ones>.
- Mejía, H., y Mendoza, A. (2004). Lupus eritematoso sistémico. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 43(1), 44-45.
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752004000100018
- Mendoza, C., y Galarza, C. (2016). Prevalencia de lupus eritematoso sistémico en Trujillo, Perú. *Revista Peruana de Reumatología*, 22(1), 11-15.
- MINSA (2005). *Manual de Procedimientos de Laboratorio en Técnicas Básicas de Hematología*. MINSA.
http://bvs.minsa.gob.pe/local/INS/845_MS-INS-NT40.pdf
- Molina, J. (2007). El laboratorio en las enfermedades reumáticas autoinmunes. *Medicina & Laboratorio*, 13, 11-33.

- <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2007/myl071-2c.pdf>
- Molinelli, E., Campanati, A., Brisigotti, V., Diotallevi, F., Radi, G., Racchini, S., Giangiacomi, M., & Offidani, A. (2020). Familial lupus panniculitis: two cases, same diagnosis, what evolution?. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 155(6), 791–793. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.06151-5>
- Mpblasd, P. (2019). Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico. *GuíaSalud*. <https://portal.guiasalud.es/egpc/lupus-diagnostico/>
- Narváez, J. (2020). Lupus eritematoso sistémico 2020. *Medicina Clínica*, 155 (11), 494-501. [10.1016/j.medcli.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.009)
- Navarro, M., Martínez, G., Silva, S., Pérez, L., Ruíz, M., y López, M. (2011). Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *ODUS CIENTÍFICA*, 12(1), 13–19. https://www.academia.edu/download/60007603/2011_Paper_Factores_de_riesgo_cardiovascular_en_pacientes_LES20190714-62232-1xinb5g.pdf
- Orme, M., Voreck, A., Aksouh, R., Ramsey, R. & Schreurs, M. (2021). Systematic review of anti-dsDNA testing for systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the diagnostic test specificity of an anti-dsDNA fluorescence enzyme immunoassay. *Autoimmunity Reviews*, 20(11), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102943>
- Ortega, F., Rosas, J., Barredo, A., y Párraga, T., (2011). Guía práctica clínica Lupus eritematoso sistémico http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/informacion/guia_lupus_eritematoso2011.pdf
- Ortega, S., Barbarulo, A., Spelta, M., Gavazza, S., Fontana, M., Barrera, M., Moya, J., Cohelo, C., Boza, S., Alonso, L., Kreimer, J., Zeitlin, E., y Azcune, R. (2011). Lupus eritematoso cutáneo: revisión de nuestra casuística en los últimos 15 años. *Dermatología*, *argentina*, 17(2), 116-122. <https://dermatolog.org.ar/index.php/dermatolog/article/download/816/406>
- Pan, L., Lu, M. P., Wang, J. H., Xu, M., & Yang, S. R. (2020). Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World journal of pediatrics : WJP*, 16(1), 19–30. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00229-3>
- Pedráz, T., Bernabeu, P., y Vela, P. (2006). Lupus Eritematoso Sistémico. *Actualidad Científica*, 2(2), 18-32. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3123458.pdf>
- Reina, M., Saza, L., Guarnizo, P. y Garcés, S. (2020). Manifestaciones relacionadas con alteraciones en la coagulación en lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil. Reporte de casos y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Reumatología*, 3(27), 190-201. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232020000300190
- Ruiz-Irastorza, G., & Khamashta, M. A. (2011). Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *European journal of clinical investigation*, 41(6), 672–678. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02443.x>
- Sammaritano, L. (2020). Antiphospholipid syndrome. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, 34(1). <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101463>
- Shim, J., Sung, Y., Joo, Y., Lee, H. & Bae, S. (2014). Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Journal of epidemiology*, 24(4), 295–303. <https://doi.org/10.2188/jea.je20120204>
- Sihues, I. M. (2021). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2661690/RD%20267->

GPC%20DXyTTO%20LUPUS%20ERITEMATOSO%20SISTEMICO.pdf.pdf

- Valor, L., Hernández, D., Martínez, J., y Longo, F. (2018). Una reflexión sobre el anticoagulante lúpico: cómo lo definimos, determinamos e interpretamos. *Reumatología clínica*, 14(2), 120–122. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.04.013>
- Venegas-García, A. (2014). Enfermedades autoinmunes reumáticas: de la clínica al laboratorio. *Inmunología Medicina & Laboratorio*, 20, 357–381
- Wang, X. & Xia, Y. (2019). Anti-double Stranded DNA Antibodies: Origin, Pathogenicity, and Targeted Therapies. *Frontiers in immunology*, 10, 1667. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01667>
- Zucchi, D., Elefante, E., Schilirò, D., Signorini, V., Trentin, F., Bortoluzzi, A., & Tani, C. (2022). One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*, 40(1), 4–14. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/nolysy>