

**Anticuerpos antirribosomales P, utilidad diagnóstica en el lupus eritematoso sistémico y asociación con nefritis lúpica**

Anti-ribosomal P antibodies: diagnostic utility in systemic lupus erythematosus and association with lupus nephritis

Elena Kokuina<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3651-7445>

Araceli Chico Capote<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Miguel Estevez del Toro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Teddy Osmin Tamargo Barbeito<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9107-9601>

Ana Arguelles Zayas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6095-2025>

Yeniset Sánchez Bruzón<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5476-8857>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [inmunología@hha.sld.cu](mailto:inmunología@hha.sld.cu)

**RESUMEN**

**Introducción:** Los anticuerpos antirribosomales P (anti-RibP) son marcadores serológicos del lupus eritematoso sistémico (LES). Su papel en la nefritis lúpica (NL) está sometido a debate.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de los anti-RibP en pacientes cubanos con LES y examinar su asociación con la nefritis lúpica.

**Métodos:** Se determinaron los niveles séricos de anti-RibP y de anticuerpos antiácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti-ADNdc) por el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) en pacientes adultos con diagnóstico de LES (n=110), otras enfermedades reumáticas (n=109) e individuos sanos (n=44). El diagnóstico de nefritis lúpica fue confirmado por criterios histopatológicos de la biopsia. La sensibilidad y especificidad para el LES se calcularon frente a otras enfermedades reumáticas.

**Resultados:** La sensibilidad de los anti-RibP y anti-ADNdc para el LES fue de 18,2 y 71,8 %, y la especificidad de 98,2 y 82,6 %, respectivamente. Los anti-ADNdc revelaron mayor eficiencia diagnóstica para el LES que los anti-RibP (área debajo de la curva= 0,835, IC96 %=0,781-0,890; vs. 0,557, IC95 %=0,479-0,635). No se observó dependencia de los anti-RibP de anti-ADNdc ( $r=0,130$ ,  $p=0,177$ ). La incidencia de NL fue superior en los pacientes anti-ADNdc+ respecto a los anti-ADNdc- (50,6 vs. 19,4 %,  $p=0,005$ ), mientras que no hubo diferencias en la distribución de la NL en los pacientes anti-RibP+ respecto a los anti-RibP- (40,0 vs. 42,2%,  $p=0,946$ ). La coexistencia de anti-RibP y anti-ADNdc no correspondió a mayor incidencia de nefritis lúpica (50,0 vs. 40,4%,  $p=0,657$ ).

**Conclusiones:** La alta especificidad para el LES fue la virtud diagnóstica de los anti-RibP. Los anti-ADNdc, y no los anti-RibP, se asociaron a la nefritis lúpica.

**Palabras clave:** antirribosomales P; anti-ADN de doble cadena; lupus eritematoso sistémico; nefritis lúpica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Anti-ribosomal P antibodies (anti-RibP) are serological markers of systemic lupus erythematosus (SLE). Its role in lupus nephritis (LN) is under debate.

**Objective:** To determine the prevalence of anti-RibP in Cuban patients with SLE and to examine the association of anti-RibP with LN.

**Methods:** Serum levels of anti-RibP and anti-double-chain deoxyribonucleic acid antibodies (anti-dsDNA) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in adult patients diagnosed with SLE ( $n = 110$ ), other rheumatic diseases ( $n = 109$ ) and healthy individuals ( $n = 44$ ). The diagnosis of LN was confirmed by histopathological criteria of the biopsy. The sensitivity and specificity for SLE were calculated against other rheumatic diseases.

**Results:** The sensitivity of anti-RibP and anti-dsDNA for SLE was 18.2 and 71.8%, and the specificity was 98.2 and 82.6%, respectively. Anti-dsDNA revealed greater diagnostic efficiency for SLE than anti-RibP (area under the curve = 0.835, 96% CI = 0.781-0.890; vs. 0.557, 95% CI = 0.479-0.635). No dependence of anti-RibP on anti-dsDNA was observed ( $r = 0.130$ ,  $p = 0.177$ ). The incidence of LN was higher in anti-dsDNA + patients compared to anti-dsDNA patients (50.6 vs. 19.4%,  $p = 0.005$ ), while there were no differences in the

distribution of LN in anti-RibP + patients compared to anti-RibP- (40.0 vs. 42.2%,  $p = 0.946$ ). The coexistence of anti-RibP and anti-dsDNA did not correspond to a higher incidence of LN (50.0 vs. 40.4%,  $p = 0.657$ ).

**Conclusions:** The high specificity for SLE was the diagnostic virtue of anti-RibP. Anti-dsDNA, and not anti-RibP, were associated with NL.

**Keywords:** anti-ribosomal P; double-stranded anti-DNA; systemic lupus erythematosus; lupus nephritis.

Recibido: 27/04/2021

Aprobado: 30/06/2021

## **Introducción**

El polimorfismo de la presentación clínica y las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico (LES) exigen el respaldo de biomarcadores de valor diagnóstico y pronóstico. La cantera mayor de marcadores serológicos del LES ha sido la gran familia de autoanticuerpos denominados genéricamente antinucleares (ANA), y el parámetro canónico para el diagnóstico del LES es la presencia de los anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti-ADNdc).<sup>(1)</sup> Los anticuerpos anti-ADNdc ocupan un lugar prominente en los nuevos criterios de clasificación del LES recientemente establecidos por la Liga Europea contra el Reumatismo (European League Against Rheumatism, EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR).<sup>(2)</sup> La fuerte asociación de los anticuerpos anti-ADNdc con el LES también es válida para la nefritis lúpica (NL), la complicación más común y temible del LES.<sup>(3)</sup> Sin embargo, los anti-ADNdc no son exclusivos del LES, un análisis de gran escala ha mostrado una sensibilidad y especificidad diagnóstica para los anti-ADNdc del 52 % y 94 %, respectivamente.<sup>(4)</sup>

El papel de otros autoanticuerpos, los antirribosomales P (anti-RibP) como biomarcador del LES está menos consolidado. La estrecha asociación de los anti-RibP con el LES les valió la nominación como candidato para integrar los últimos criterios de clasificación del LES

desarrollados por la EULAR-ACR.<sup>(5)</sup> La elevada especificidad diagnóstica observada en las aplicaciones iniciales de los anti-RibP en pacientes con LES<sup>(6)</sup> ha sido reencontrada con la posterior introducción de plataformas diagnósticas de mayor sensibilidad y rendimiento como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) en las áreas clínicas en años recientes.<sup>(7,8)</sup> Los anti-RibP, si bien integran la familia genérica de los ANA, son anticuerpos de localización citoplasmática dirigidos a un epítoto común presente en la región carboxiterminal de las fosfoproteínas P0 (38 kd), P1 (19 kd) y P2 (17 kd), localizadas en la subunidad mayor (60S) de los ribosomas.<sup>(9)</sup>

Aunque los anti-RibP exhiben una elevada especificidad para el LES, su utilidad clínica aún es limitada. Se ha sugerido que el significado de los anticuerpos anti-RibP pudiera semejar al de los anti-ADNdc en que ambos son muy específicos del LES, varían con la actividad de la enfermedad, se unen y penetran en células en cultivo y se depositan en tejidos lesionados, como es el caso de la NL (revisado en 10).<sup>(10)</sup> Aunque la reactividad a los anti-RibP ha sido relacionada con manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, especialmente con la psicosis lúpica,<sup>(11)</sup> hepatitis<sup>(12)</sup> y NL,<sup>(13)</sup> estas observaciones no han podido ser confirmadas en otros estudios.<sup>(14)</sup>

Nuestro estudio estuvo dirigido a evaluar la utilidad diagnóstica de los anticuerpos anti-RibP en pacientes adultos cubanos con LES y determinar su relación con la presencia de la NL en comparación con los anticuerpos anti-ADNdc.

## **Métodos**

Este estudio recibió la aprobación ética de la comisión científica del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (HCQHA) del Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP). Los métodos se desarrollaron según los procedimientos operativos aprobados. Obtuvimos el consentimiento informado para participar en el estudio de todos los sujetos involucrados. La población de estudio consistió en 110 pacientes con LES (98 mujeres, 12 hombres; edad media 42,53 más o menos 13,63 años, rango desde 17 hasta 80 años) ambulatorios y hospitalizados del servicio de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en el periodo comprendido desde 2018 hasta 2020.

Los criterios de inclusión fueron la presencia de un mínimo de cuatro criterios para el diagnóstico del LES,<sup>(15)</sup> ausencia de diagnóstico adicional de otra enfermedad del tejido conectivo y los datos completos sobre la función renal. El diagnóstico de NL fue definido por los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y se consideró proteinuria persistente mayor de 0,5 g/24 h o más; presencia de cilindros celulares en orina e histopatología de NL evidenciada en biopsia<sup>(16)</sup> en todos los pacientes. Del mismo servicio fueron seleccionados 109 pacientes con otras enfermedades reumáticas no LES (ERnoLES) correspondientes a los diagnósticos de artritis reumatoide (50 pacientes), esclerosis sistémica (25 pacientes), miopatías inflamatorias (21 pacientes), enfermedad mixta del tejido conectivo (7 pacientes), conectivopatía indiferenciada (6 pacientes) (94 mujeres, 15 hombres; edad media 49,00 más o menos 12,42 años, rango desde 19 hasta 74 años). Como controles de las determinaciones de autoanticuerpos se utilizaron las muestras séricas de 44 individuos sanos donantes voluntarios (CN) (36 mujeres, 8 hombres; edad media 28,05 más o menos 12,05 años, rango desde 18 hasta 50 años). Todos los pacientes y sujetos sanos fueron de nacionalidad cubana y residentes en Cuba. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes y fueron revisados por reumatólogos experimentados.

*Determinación de los autoanticuerpos:* Se obtuvo muestras de suero a partir de 5 mL de sangre venosa periférica de los pacientes con LES, ERnoLES y CN y se conservaron a -20 °C hasta la fecha de la determinación de autoanticuerpos. Las determinaciones de los autoanticuerpos anti-ADNdc y anti-RibP se realizaron por el método de ELISA dirigido a la detección de los anticuerpos de isotipo IgG (IBL Internacional GmbH, Hamburgo, Alemania). El método de ELISA para los anticuerpos anti-ADNdc utilizó como antígeno el ADNdc recombinante humano y para el anti-RibP se emplearon proteínas P ribosomales humanas nativas P0, P1 y P2 aisladas de células eucarióticas. Los valores de corte fueron los recomendados por el fabricante. Se consideraron como muestras positivas de anti-ADNdc las de valores mayores de 46 U/mL; y positivas de anti-RibP las de valores mayores de 18 U/mL. Los resultados de las determinaciones de los autoanticuerpos fueron registrados en la historia clínica del paciente de la base de datos correspondiente al *software* GALEN Clínicas del hospital del estudio.

*Análisis estadístico:* EL software estadístico SPSS 20.0 se utilizó para el análisis de datos. Las pruebas para la normalidad demostraron una distribución asimétrica de los autoanticuerpos. La estadística descriptiva se expresó como mediana, amplitud intercuartil (AI) y rango mínimo-máximo para las variables continuas y como frecuencia y porcentaje para las variables categóricas. Los datos cualitativos fueron analizados con la prueba Chi-cuadrado o exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. El coeficiente de correlación ( $r$ ) entre los autoanticuerpos se calculó con la correlación no paramétrica de Spearman. Fueron construidas las curvas COR (característica operativa del receptor, del inglés *receiver operating characteristic, ROC*) para evaluar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de cada autoanticuerpo. La significación estadística fue definida como  $p < 0,05$  calculado bilateralmente (*2-tailed*).

## **Resultados**

### **Reactividad de los autoanticuerpos**

En la tabla 1 se muestra la reactividad y los niveles séricos de los autoanticuerpos anti-ADNdc y anti-RibP en los pacientes con LES, con otras ERnoLES y sujetos sanos (CN). La distribución de las concentraciones de anti-ADNdc y anti-RibP fueron asimétricas, por lo que se compararon las medianas de los títulos séricos entre grupos. Los resultados positivos de anti-ADNdc en los pacientes con ERnoLES se dispersaron entre los de artritis reumatoide, esclerosis sistémica, conectivopatía indiferenciada y dermatomiositis y las dos reactividades de anti-RibP en este grupo correspondieron a un paciente con artritis reumatoide y otro con miopatía necrotizante. La reactividad de anti-ADNdc en los 2 CN positivos (4,6 %) solo rebasó ligeramente los valores de corte, sin llegar a doblarlos. Ninguno de los sujetos normales fue positivo al anti-RibP (0 %). Se detectaron 4 pacientes con LES (4/110, 3,6 %) positivos únicamente de anti-RibP (4/20, 20 % de los positivos de anti-RibP) los cuales representan el 12,9 % (4/31) de los pacientes negativos de anti-ADNdc. Aunque la mayoría de los pacientes con LES positivos de anti-RibP fueron también positivos de anti-ADNdc (16/20, 80 %), no encontramos asociación entre los dos autoanticuerpos ( $p=0,532$ ) y la correlación de Spearman entre anti-RibP y anti-ADNdc fue no significativa ( $r=0,130$ ,  $p=0,177$ ).

**Tabla 1** - Reactividad y niveles séricos de anti-ADNdc y anti-RibP

Autoanticuerpos	LES n=110	ERnoLES n=109		CN n=44	
			p		p
Anti-ADNdc+, n (%)	79 (71,8)	19 (17,4)	<0,001	2 (4,6)	<0,001
Anti-ADNdc, mediana (AI), U/mL	109,5 (214)	12,0 (22)	<0,001	8,0 (5)	<0,001
Anti-RibP+, n (%)	20 (18,2)	2 (1,8)	<0,001	0 (0)	0,006
Anti-RibP+, mediana (AI), U/mL	2,5 (8)	2,0 (3)	0,134	3,0 (1)	0,255

*Nota:* Las proporciones fueron comparadas por Chi-cuadrado o Fisher y las concentraciones por U de Mann-Whitney.

*Leyenda:* anti-ADNdc: anti-ADN doble cadena; anti-RibP: antirribosomales P; LES: lupus eritematoso sistémico; ERnoLES: enfermedades reumáticas no LES; CN: sujetos sanos; AI: amplitud intercuartil.

## Análisis de las curvas COR de los autoanticuerpos para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico

Examinamos la eficiencia de los autoanticuerpos anti-RibP y anti-ADNdc para discriminar el LES de otras enfermedades reumáticas no LES. Como se muestra en la figura 1 el análisis de las curvas COR reveló que el anti-ADNdc trazó un área debajo de la curva (AUC) mayor que la del anti-RibP. Los valores de corte de anti-ADNdc y anti-RibP recomendados por el fabricante resultaron los de mejor combinación de sensibilidad y especificidad. Consistentemente, la sensibilidad de anti-ADNdc en el valor de corte (46 U/mL) fue superior a la del anti-RibP (71,8 vs. 18,2 %), mientras que la especificidad del anti-RibP (con el valor de corte de 18 U/mL) fue superior a la del anti-ADNdc (98,2 vs. 82,6 %) (Tabla 2). La combinación de los dos anticuerpos anti-ADNdc + anti-RibP fue la que produjo la mayor AUC (0,850). Estos resultados indican que, aunque el anti-ADNdc discrimina mejor el LES de otras enfermedades reumáticas que el anti-RibP, el poder diagnóstico aumenta con la combinación de ambos anticuerpos.

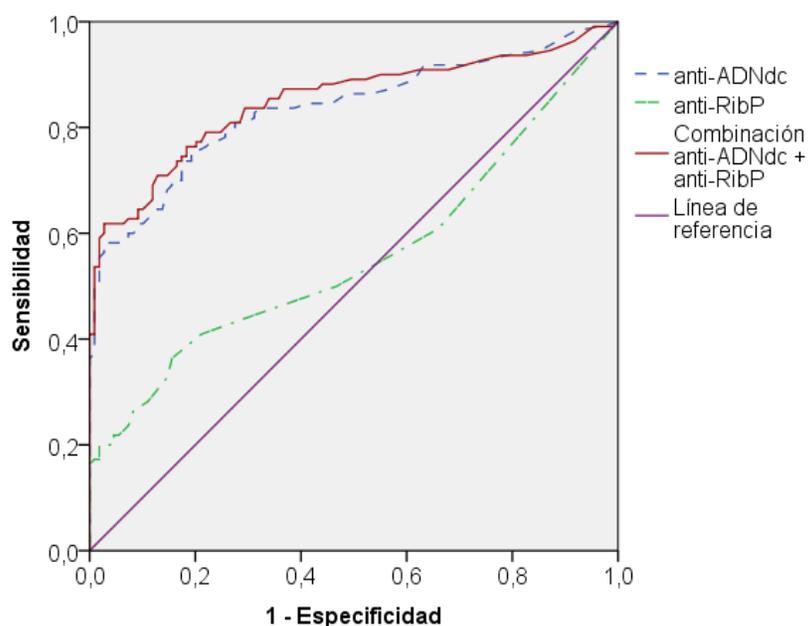
Pudimos calcular respecto al anti-ADNdc que el valor de corte a 112 U/mL en lugar de 46 U/mL incrementa la especificidad al 99,0 %, aunque la sensibilidad baja al 50,0 %; y en el caso del anti-RibP, el valor de corte de 21,5 U/mL en lugar de 18 U/mL eleva la especificidad al 99,0 %, pero coloca la sensibilidad en 17,3 %. Nosotros detectamos

4 pacientes con anti-RibP por encima de este valor, en ausencia de anti-ADNdc. Estos resultados indican que la utilización de valores superiores de 21,5 U/mL de anti-RibP podría aumentar la sensibilidad de los criterios diagnósticos del LES sin afectar significativamente la especificidad.

**Tabla 2** - Indicadores diagnósticos de los autoanticuerpos anti-ADNdc y anti-RibP para el lupus eritematoso sistémico

Autoanticuerpos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	RV <sup>+</sup>	RV <sup>-</sup>	AUC	IC 95%
Anti-ADNdc	71,8	82,6	4,1	0,3	0,835	0,781-0,890
Anti-RibP	18,2	98,2	9,9	0,8	0,557	0,479-0,635

Leyenda: Anti-ADNdc: anti-ADN doble cadena; anti-RibP: antirribosomales P; LES: lupus eritematoso sistémico; RV: razón de verosimilitud; AUC: área debajo de la curva; IC: intervalo de confianza.



**Fig. 1** - Análisis COR (característica operativa del receptor, del inglés *receiver operating characteristic, ROC*) de los anticuerpos anti-ADNdc y anti-RibP y su combinación para el diagnóstico de LES frente a otras enfermedades reumáticas. Área debajo de la curva (AUC): anti-ADNdc 0,835, anti-RibP 0,557, anti-ADNdc + anti-RibP 0,850.

### Asociación de los autoanticuerpos con la nefritis lúpica

La NL estuvo presente en 46 (41,8 %) de los 110 pacientes con LES. La comparación de la afectación renal del LES entre los pacientes positivos y negativos de anticuerpos ha evidenciado que los pacientes positivos de anti-ADNdc tuvieron mayor incidencia de nefritis lúpica (NL) que los negativos de anti-ADNdc (Tabla 3). No solamente entre los pacientes con NL había mayor número de positivos de anticuerpos anti-ADNdc, sino también los niveles séricos de anti-ADNdc estuvieron más elevados en los afectados de NL que en los pacientes sin NL (mediana=155 U/mL; amplitud intercuartil, AI=188 U/mL vs. 76 U/mL; AI=215 U/mL, p=0,039). Por otra parte, la distribución de NL fue similar en los pacientes positivos de anticuerpos anti-RibP que en los negativos de anti-RibP (Tabla 3), y en correspondencia, los niveles séricos de anti-RibP en los pacientes con y sin NL no mostraron diferencias (mediana=2 U/mL; AI=7 U/mL vs. 3 U/mL; AI=10 U/mL, p=0,637). La eficiencia diagnóstica de ambos autoanticuerpos también fue evaluada en el análisis COR, el cual demostró la superioridad del anti-ADNdc sobre el anti-RibP como marcador de la NL, con un AUC=0,615 respecto a la AUC=0,477 de anti-RibP (Fig. 2).

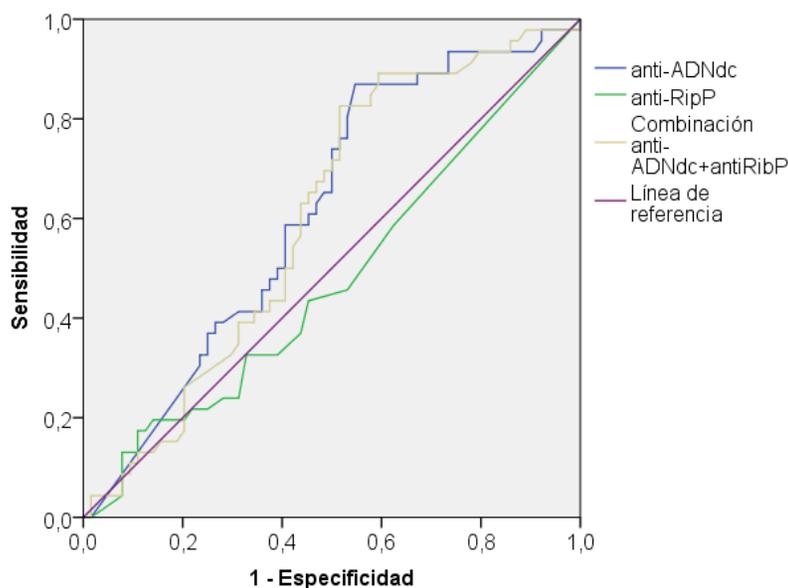
La incidencia de NL en los pacientes que expresaron ambos anticuerpos anti-ADNdc y anti-RibP no resultó significativamente mayor respecto a la de los pacientes con las combinaciones restantes de los dos anticuerpos (anti-ADNdc-/anti-RibP-, Anti-ADNdc-/anti-RibP+ y Anti-ADNdc+/anti-RibP-) (Tabla 3).

**Tabla 3** - Incidencia de nefritis lúpica en pacientes positivos y negativos de autoanticuerpos

Autoanticuerpos	Nefritis lúpica (%)	p
Anti-ADNdc + (n=79)	50,6	-
Anti-ADNdc - (n=31)	19,4	0,005
Anti-RibP + (n=20)	40,0	-
Anti-RibP - (n=90)	42,2	0,946
Anti-ADNdc+/anti-RibP+ (n=16)	50,0	-
Otros anti-ADNdc/anti-RibP (n=94)	40,4	0,657

*Nota:* Las proporciones fueron comparadas por Chi-cuadrado o Fisher.

*Leyenda:* Anti-ADNdc: anti-ADN doble cadena; anti-RibP: antirribosomales P; otros anti-ADNdc/anti-RibP: los pacientes con resultados anti-ADNdc-/anti-RibP-, Anti-ADNdc-/anti-RibP+ y Anti-ADNdc+/anti-RibP-.



**Fig 2** - Análisis COR (característica operativa del receptor, del inglés *receiver operating characteristic, ROC*) de los anticuerpos anti-ADNdc y anti-RibP y su combinación para el diagnóstico de la nefritis lúpica. Área debajo de la curva (AUC): anti-ADNdc 0,615, anti-RibP 0,477, anti-ADNdc + anti-RibP 0,602.

## Discusión

De los resultados de este estudio, dirigido a evaluar la utilidad clínica de los anticuerpos anti-RibP, cabe destacar su elevada especificidad diagnóstica para el LES y la falta de asociación con la NL. La alta especificidad de los anticuerpos anti-RibP les otorga una particular importancia diagnóstica en el caso de los pacientes positivos de anti-RibP en ausencia de anti-ADNdc, de los cuales contamos 4 en esta serie. Los pacientes positivos de anti-RibP y negativos de marcadores de reputación como el anti-ADNdc son los que más se pueden beneficiar con la alta especificidad del anti-RibP para el LES, lo cual evitaría la lamentable demora en el diagnóstico y tratamiento. Es de notar, que igualmente, en estudios previos se han detectado pacientes con LES positivos de anti-RibP y negativos de anti-ADNdc o anti-Sm,<sup>(7,17,18,19)</sup> lo que indica que la detección de los anticuerpos anti-RibP puede utilizarse como parámetro complementario de los anticuerpos anti-ADNdc y anti-Sm para elevar la exactitud diagnóstica del LES. La elevada especificidad de los anticuerpos

anti-RibP para el LES ha sido el argumento que justifica la recomendación de la inclusión de los anti-RibP, además de los anti-ADNdc y anti-Sm, en los criterios serológicos para la clasificación del LES.<sup>(17,19)</sup>

La excelente especificidad de los anti-RibP contrastó con la discreta sensibilidad de estos anticuerpos en la población cubana de LES. La sensibilidad del anti-RibP calculada en nuestro estudio (18,2 %) entra en el rango de la frecuencia observada de los anticuerpos anti-RibP en el LES, que varía aproximadamente desde el 10 hasta el 47 %.<sup>(20)</sup> Esta amplitud de la frecuencia puede ser atribuida a numerosos factores, pero mayormente depende de la selección de los pacientes y el inmunoensayo de detección del autoanticuerpo.<sup>(21)</sup> En un estudio internacional de 947 pacientes con LES procedentes de 11 centros, la metodología de ELISA sobre placas recubiertas con las tres proteínas ribosomales recombinantes demostró una positividad del 21,3 %.<sup>(7)</sup> Entre las condiciones de los pacientes que impactan la reactividad de los anti-RibP desempeñan un papel importante los factores demográficos. Las prevalencias más altas de anticuerpos anti-RibP se han demostrado en poblaciones asiáticas de LES (38 %) y más bajas en las caucásicas (13 %) y afrocaribeñas (20 %).<sup>(22)</sup> Países latinoamericanos cercanos reportan frecuencias de anti-RibP en el LES similares a las nuestras, como las de México (15,7 %) y Brasil (19,8 %).<sup>(7,23)</sup> El vínculo entre etnicidad y serología de los pacientes con LES ha sido observado en otros análisis que muestran una distribución desigual de varias especificidades antinucleares en pacientes con LES de diferentes etnias.<sup>(24)</sup> Se ha descrito que el efecto étnico en la prevalencia de anticuerpos anti-RibP podría estar influenciado por la diferente expresión de los alelos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) en los grupos étnicos.<sup>(25)</sup>

El mérito diagnóstico del anti-RibP se debió a su alta especificidad para el LES, lo que permite elevar la sensibilidad de los criterios diagnósticos del LES al incluir los pacientes positivos de anti-RibP aunque sean negativos de anti-ADNdc. Sin embargo, aunque la especificidad del anti-RibP fue superior a la del anti-ADNdc, el análisis de las curvas COR mostró claramente que la AUC del anti-ADNdc fue mayor que la del anti-RibP, lo que indica que el anti-ADNdc es más útil para establecer el diagnóstico diferencial del LES respecto a otras enfermedades reumáticas. Otros autores también han demostrado una mayor eficiencia diagnóstica del anti-ADNdc frente al anti-RibP.<sup>(18,26,27)</sup>

Previamente se ha informado la coexistencia y la reactividad cruzada entre los autoanticuerpos anti-ADNdc y anti-RibP.<sup>(28)</sup> La asociación entre estos dos anticuerpos, que no forman parte del mismo complejo molecular, trató de explicarse por la presencia de una región aparentemente mimética de ADNdc en el grupo hidrofóbico C-terminal de las RibP.<sup>(29)</sup> Sin embargo, han faltado las evidencias directas de la reactividad cruzada entre el anti-ADNdc y el anti-RibP y en estudios de inhibición con absorción de una de las dos reactividades se ha demostrado la independencia entre el anti-ADNdc y el anti-RibP.<sup>(30)</sup> El argumento más probable de la coexistencia de anti-ADNdc y anti-RibP encontrado en varios estudios podría ser que ambos anticuerpos sean producidos por una vía patogénica común donde la liberación masiva de autoantígenos nucleares producto de apoptosis induce la síntesis de anticuerpos de distintas especificidades.<sup>(20)</sup> Un reciente metaanálisis concluyó que la asociación entre el anti-ADNdc y el anti-RibP es débil o insignificante.<sup>(30)</sup> En nuestro estudio no se encontró evidencia de reactividad cruzada entre el anti-ADNdc y el anti-RibP. Nuestro estudio fue diseñado también para esclarecer el papel de los anticuerpos anti-RibP en la NL. La afectación renal en el LES representa un importante valor pronóstico de la enfermedad y la identificación de marcadores de laboratorio para su diagnóstico es tarea de todos los tiempos. Entre las asociaciones clínicas más conocidas con los autoanticuerpos en el LES se encuentra la ocurrencia de NL con los anticuerpos anti-ADNdc.<sup>(3,31,32)</sup> Consistentemente con estas aseveraciones, una mayor proporción de NL se observó en los pacientes positivos de anti-ADNdc que en los negativos en nuestro estudio. La asociación entre la NL y anti-ADNdc fue evaluada también tomando en consideración los niveles séricos de este anticuerpo, los cuales fueron más altos en los pacientes con NL en comparación con los pacientes sin enfermedad renal. El análisis de la curva COR mostró el valor predictivo de los anti-ADNdc para la NL. Estos hallazgos señalan que la presencia de los anticuerpos anti-ADNdc en cifras elevadas debe alertar al clínico sobre la presencia de NL para atenuar oportunamente sus complicaciones. Por el contrario, no se observó asociación entre la presencia de anticuerpos anti-RibP y la NL. La afectación renal ocurrió en similares proporciones en los pacientes positivos y negativos de anti-RibP y los niveles séricos de anti-RibP no diferenciaron a los pacientes con y sin NL. La asociación clínica del anti-RibP con la NL fue descrita por el grupo de Reichlin, después de haber demostrado

que la nefritis fue más prevalente en los pacientes con LES positivos de anti-RibP que en los negativos.<sup>(13)</sup>

Un posible papel patogénico de los anticuerpos anti-RibP en la nefritis fue apoyado por los modelos experimentales en los cuales la inoculación de proteínas ribosomales aceleró la glomerulonefritis lúpica en el ratón propenso al lupus, y pudo inducir la nefritis en el ratón virgen.<sup>(33)</sup> Dentro de la notable heterogeneidad de métodos de detección del anticuerpo en los estudios realizados al respecto, abundan los resultados convergentes con los nuestros, que muestran ausencia de asociación entre los anticuerpos anti-RibP y la NL.<sup>(17,18,26,27,34,35,36)</sup> En un estudio de 389 pacientes de Colombia con LES no se encontró asociación del anti-RibP con la nefritis, pero la coexistencia del anti-RibP y el anti-ADNdc sí resultó asociada a la NL, aunque con menos significación que el anti-ADNdc solo.<sup>(37)</sup> Nosotros no hemos encontrado el efecto aditivo entre el anti-RibP y el anti-ADNdc en relación con la ocurrencia de NL; la NL ocurrió en similares proporciones en pacientes con la doble positividad que en el resto. Vale señalar que se han obtenido resultados opuestos en cuanto al significado de los anti-RibP en la NL. Trabajos recientes indican que la presencia de los anticuerpos anti-RibP se asocia a mejor pronóstico de la enfermedad renal en el LES, hallazgos histológicos más favorables y una menor progresión a la cronicidad.<sup>(38,39)</sup> Los anticuerpos anti-RibP podrían ejercer un efecto escudo que preserva la función renal y contrarresta la nefrotoxicidad de los anti-ADNdc.<sup>(39)</sup>

Nuestro estudio ha analizado por primera vez la prevalencia y la utilidad clínica de los anticuerpos anti-RibP en la población cubana, de la cual resalta la alta especificidad de los anti-RibP para el LES, aunque la eficiencia diagnóstica resultó inferior a la de los anti-ADNdc. No se encontró asociación del anti-RibP y la presencia de NL. Debemos reconocer algunas limitaciones de este estudio, al considerar una única determinación de los autoanticuerpos séricos, que son fluctuantes en el tiempo<sup>(40)</sup> y que no se consideró el tratamiento médico. Sin embargo, nuestros resultados pueden calificarse como confiables por el método de detección de autoanticuerpos utilizado, de alta sensibilidad y especificidad, y la certeza del diagnóstico de NL, basado en la biopsia renal.

En conclusión, hemos demostrado que los anticuerpos anti-RibP son un marcador altamente específico del LES que permite la identificación de los pacientes negativos de anti-ADNdc, lo que demanda su consideración como un criterio diagnóstico adicional del LES. Estudios

adicionales longitudinales pueden confirmar estos resultados, así como evaluar el papel de los anti-RibP en la evolución clínica del LES.

## Referencias bibliográficas

1. Rekvig OP. Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: critical remarks. *Clin Exp Immunol.* 2015;179:5-10.
2. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1151-9.
3. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun Rev.* 2012;12:174-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.018>
4. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev.* 2012;12:97-106.
5. Schmajuk G, Hoyer BF, Aringer M, Johnson SR, Daikh DI, Dörner T, *et al.* Multicenter Delphi exercise to identify important key items for classifying systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70:1488-94.
6. Bonfa E, Elkon KB. Clinical and serological associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum.* 1986;29:981-85.
7. Mahler M, Kessenbrock K, Szmyrka M, Takasaki Y, Garcia-De La Torre I, Shoenfeld Y, *et al.* International multicenter evaluation of autoantibodies to ribosomal P proteins. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:77-83. DOI: <https://doi.org/10.1128/CVI.13.1.77-83.2006>
8. Lin JL, Dubljevic V, Fritzler MJ, Toh BH. Major immunoreactive domains of human ribosomal P proteins lie N-terminal to a homologous C-22 sequence: application to a novel ELISA for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 2005;141:155-64.
9. Elkon K, Skelly S, Parnassa A, Moller W, Danho W, Weissbach H, *et al.* Identification and chemical synthesis of a ribosomal protein antigenic determinant in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:7419-23.

10. Abraham M, Derk CT. Anti-ribosomal-P antibodies in lupus nephritis, neuropsychiatric lupus, lupus hepatitis and Chagas' disease: promising yet limited in clinical utility. *Rheumatol Int.* 2015;35:27-33. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3058-3>
11. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, *et al.* Association between lupus psychosis and antiribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med.* 1987;317:265-71.
12. Ohira H, Takiguchi J, Rai T. High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus associated hepatitis. *Hepato Res.* 2004;28:137-39.
13. Chindalore V, Neas B, Reichlin M. The association between anti-ribosomal P antibodies and active nephritis in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;87:292-96.
14. Hirohata S. Anti-ribosomal P antibodies and lupus nephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15:471-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0462-9>
15. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725. DOI: <https://doi.org/10.1002/art-1780400928>
16. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, *et al.* American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:797-808. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.21664>
17. Haddouk S, Marzouk S, Jallouli M, Fourati H, Frigui M, Hmida YB, *et al.* Clinical and diagnostic value of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2009;48:953-57.
18. Hirohata S, Kasama T, Kawahito Y, Takabayashi K. Efficacy of anti-ribosomal P protein antibody testing for diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2014;24:939-44.
19. Li J, Shen Y, He J, Jia R, Wang X, Chen X, *et al.* Significance of antibodies against the native ribosomal P protein complex and recombinant P0, P1 and P2 proteins in the diagnosis of Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal.* 2013;27:87-95. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.21543>

20. Shi ZR, Cao CX, Tan GZ, Wang L. The association of serum anti-ribosomal P antibody with clinical and serological disorders in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2015;24:588-96.
21. Mahler M, Ngo J, Schulte-Pelkum J, Luettich T, Fritzler MJ. Limited reliability of the indirect immunofluorescence technique for the detection of anti-Rib-P antibodies. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R131. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2548>
22. Teh LS, Lee MK, Wang F, Manivasagar M, Charles PJ, Nicholson GD, *et al*. Antiribosomal P protein antibodies in different populations of patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1993 Aug;32:663-5.
23. Borba EF, Araujo DB, Bonfá E, Shinjo SK. Clinical and immunological features of 888 Brazilian systemic lupus patients from a monocentric cohort: comparison with other populations. *Lupus*. 2013;22:744-49. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203313490432>
24. Morais SA, Isenberg DA. A study of the influence of ethnicity on serology and clinical features in lupus. *Lupus*. 2017;26:17-26. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203316645204>
25. Arnett FC, Reveille JD, Moutsopoulos HM, Georgescu L, Elkon KB. Ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus - frequencies in different ethnic groups and clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1833-39.
26. Mei YJ, Wang P, Jiang C, Wang T, Chen LJ, Li ZJ, *et al*. Clinical and serological associations of anti-ribosomal P0 protein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2018;37:703-07. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3886-0>
27. Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Canhao H, Fonseca JE. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Med*. 2013;11:98. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-98>
28. Caponi L, Chimenti D, Pratesi F, Migliorini P. Anti-ribosomal antibodies from lupus patients bind DNA. *Clin Exp Immunol*. 2002;130:541-47.
29. Sun KH, Hong CC, Tang SJ, Sun GH, Liu WT, Han SH, *et al*. Anti-dsDNA autoantibody cross-reacts with the C-terminal hydrophobic cluster region containing phenylalanines in the acidic ribosomal phosphoprotein P1 to exert a cytostatic effect on the cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;263:334-39.

30. Choi MY, Fitz Patrick RD, Buhler K, Mahler M, Fritzler MJ. A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102463>
31. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, *et al.* AntidsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:556-60. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.62.6.556>
32. Kwon OC, Lee JS, Ghang B, Kim YG, Lee CK, Yoo B, *et al.* Predicting eventual development of lupus nephritis at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:462-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.012>
33. Ben-Ami Shor D, Blank M, Reuter S, Matthias T, Beiglass I, Volkov A, *et al.* Anti-ribosomal-P antibodies accelerate lupus glomerulonephritis and induce lupus nephritis in naïve mice. *J Autoimmun.* 2014;54:118-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.02.013>
34. Massardo L, Burgos P, Martínez ME, Pérez R, Calvo M, Barros J, *et al.* Antiribosomal P protein antibodies in Chilean SLE patients: no association with renal disease. *Lupus.* 2002;11:379-83.
35. Chandran V, Upadhyaya SK, Haroon N, Aggarwal A, Misra R. Lack of clinical association with antibodies to ribosomal P proteins in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33:1987-89.
36. Barkhudarova F, Dahnrich C, Rosemann A, Schneider U, Stocker W, Burmester GR, *et al.* Diagnostic value and clinical laboratory associations of antibodies against recombinant ribosomal P0, P1 and P2 proteins and their native heterocomplex in a Caucasian cohort with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R20. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar3244>
37. Quintana G, Coral-Alvarado P, Aroca G, Patarroyo PM, Chalem P, Iglesias-Gamarra A, *et al.* Single anti-P ribosomal antibodies are not associated with lupus nephritis in patients suffering from active systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;9:750-55.
38. Kang JH, Park DJ, Choi SE, Yim YR, Kim JE, Lee JW, *et al.* Protective role of antiribosomal P antibody in patients with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22:913-20.

39. Sarfaraz S, Anis S, Ahmed E, Muzaffar R. Clinical significance of anti-ribosomal P protein antibodies in patients with lupus nephritis. Rev Recent Clin Trials. 2018;13:281-86. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574887113666180409154641>
40. Martin AL, Reichlin M. Fluctuations of antibody to ribosomal P proteins correlate with appearance and remission of nephritis in SLE. Lupus. 1996;5:22-9.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

### **Contribución de los autores**

Elena Kokuina: idea y diseño del estudio, revisión crítica del borrador del artículo. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Araceli Chico Capote: idea y diseño del estudio, revisión crítica del borrador del artículo. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Miguel Estévez del Toro: Creación de la base de datos. Recopilación de información y confección del cuestionario. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Teddy Osmin Tamargo Barbeito: Recopilación de información. Creación de la base de datos. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ana Arguelles Zayas: Recopilación de información. Creación de la base de datos. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Yeniset Sánchez Bruzón: Recopilación de información. Creación de la base de datos. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.