

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

**NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA C-REACTIVA
EN LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.**

TÉSIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:
LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

PRESENTA:
DR. JAVIER DELGADO VILLAFAÑA
MEDICO RESIDENTE DE REUMATOLOGÍA

ASESOR:
DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA
MEDICO REUMATÓLOGO
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

DR: JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2007.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESOR DE TESIS: LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA.

ASESOR DE TESIS
MEDICO REUMATOLOGO
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

DR. MANUEL MARTINEZ LAVIN.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
“IGNACIO CHÁVEZ”

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

Agradecimientos:

A mi madre, por su apoyo incondicional.

A toda mi familia, por su confianza.

A los médicos adscritos del Servicio de Reumatología, por su paciencia, su disposición y deseo de enseñar, así como por brindarme su amistad.

A mis compañeros del Servicio, Ceci, Dina y Miguel, por los buenos momentos que me han hecho pasar.

A todos ellos, gracias.

I. TITULO.	1
II. MARCO TEÓRICO	2
III. JUSTIFICACIÓN	4
IV. OBJETIVO GENERAL	5
V. TIPO DE ESTUDIO	6
VI. MATERIAL Y METODOS	7
VII. RESULTADOS	9
VIII. DISCUSIÓN.	11
IX. CONCLUSIONES.	15
X. APÉNDICE	16
XI. BIBLIOGRAFÍA	20

I. TÍTULO

NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA C-REACTIVA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.

II. MARCO TEÓRICO.

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la piel, las articulaciones, los riñones, pulmones, sistema nervioso central, membranas serosas y otros órganos del cuerpo. Las anomalías inmunológicas, especialmente la producción de anticuerpos antinucleares, es un rasgo característico de la enfermedad. Su curso clínico es variable y suele caracterizarse por periodos de actividad crónica, remisión, y recaídas agudas.

La prevalencia de la enfermedad es mayor en asiáticos, afro-americanos e hispanos¹². La proporción mujer:hombre es de 9:1, con una presentación del 65% de los casos entre las edades de 16 a 55 años, un 20% antes de los 16 años y un 15% después de los 55 años³⁴

La predisposición genética para el desarrollo de LEG puede correlacionar con genes de susceptibilidad en regiones cromosómicas específicas⁵. Factores hormonales como los estrógenos, progestágenos⁶ y prolactina⁷ modulan la gravedad de la enfermedad. Es probable que los agentes infecciosos causen activación tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa y de esta forma empeoren las manifestaciones de la enfermedad⁸.

Se han descrito correlaciones entre las manifestaciones clínicas del LEG y algunos autoanticuerpos, como la asociación entre anticuerpos anti-Ro/La y las lesiones en piel⁹, los anticuerpos anti-ADNdc con la nefritis¹⁰ y los anticuerpos anti-proteína P ribosomal con las manifestaciones del sistema nervioso central¹¹

En general, la mayor parte de los mecanismos patogénicos en el LEG se pueden explicar a través de una depuración deficiente de complejos inmunes y detritus apoptóticos. Las deficiencias hereditarias y congénitas de los componentes iniciales de la vía clásica del complemento, de sus receptores e inhibidores, se asocian con una mayor susceptibilidad al desarrollo de LEG¹², lo que se traduce en una importante disminución en la capacidad de opsonizar y solubilizar complejos inmunes con una persistencia de auto-antígenos, ello provoca el depósito tisular de los complejos inmunes, inflamación y destrucción tisular por períodos de tiempo prolongados.

Diversas anomalías *in vitro* e *in vivo* en los mecanismos de depuración de los complejos inmunes mediados por complemento¹³ y por FcγR, han sido descritos en LEG¹⁴, así como ciertos polimorfismos de los genes que codifican receptores FcγRIIA¹⁵ y FcγRIIIA¹⁶.

La proteína C reactiva (PCR) se une a ligandos autólogos, extrínsecos, macromoleculares y mediante C1q, activa la vía clásica del complemento, regula la amplificación de la vía alterna y las convertasas de C5, inhibe el ensamblaje de los componentes finales del complemento (C5-C9), disminuyendo la formación del complejo de ataque a membrana y limitando la lisis celular^{17,18}. También se une a complejos inmunes y permite la depuración de detritus solubles y partículas apoptóticas, al ser reconocida por los receptores de la fracción cristalizante (Fc) de la IgG (FcγR) de los macrófagos activados¹⁹.

En pacientes con LEG se han encontrado niveles séricos bajos de PCR, a pesar de la sobreproducción de citocinas inductoras de esta proteína de fase aguda. Los mecanismos que subyacen a esta baja concentración no han sido dilucidados. Se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-PCR hasta en el 78% de una serie de 50 pacientes²⁰ reportándose una correlación positiva entre la medición de la actividad de la enfermedad (SLEDAI, C1q y anticuerpos anti-ADNdc) y los niveles séricos de anticuerpos anti-PCR y otras proteínas de respuesta inflamatoria²¹.

La ausencia de cualquier deficiencia congénita conocida de la PCR y su conservación filogenética, sugieren un papel relevante en la supervivencia de los individuos²². Parece ser un constituyente importante del sistema inmune innato, ejerciendo efectos pro-inflamatorios y anti-inflamatorios. Los niveles elevados de PCR circulante normalmente ocurren como una respuesta al daño tisular y a la inflamación. En las manifestaciones del LEG sin embargo, esta respuesta de fase aguda está a menudo limitada o ausente.

III. JUSTIFICACIÓN.

Estudios previos realizados en poblaciones con LEG de diferente sustrato a nuestra población han mostrado una adecuada respuesta de PCR sólo cuando los pacientes cursan con artritis o serositis. La expresión diferencial de PCR en nuestra población no se conoce. Dado el importante papel que juega el sustrato genético y los disparadores ambientales sobre la expresión del LEG, es imperativo conocer el tipo de respuesta de PCR en nuestra población.

IV. OBJETIVO GENERAL.

Medir la concentración de PCR en una muestra significativa de nuestra población con LEG y correlacionarla con las diferentes expresiones clínicas de la enfermedad.

V. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio clínico observacional, de colección prolectiva.

VI. MATERIAL Y MÉTODO.

- a) Universo: pacientes con diagnóstico de LEG provenientes de la consulta externa del Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología.
- b) Criterios de inclusión:
Diagnóstico de LEG de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología.
- c) Ambos géneros
- d) Se incluyeron las siguientes características clínicas y datos de laboratorio: número de registro, edad, género, años de evolución del LEG, presencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado, afectación cutánea, serosas, articular, renal, sistema nervioso, determinación de la puntuación de la escala de SLEDAI (actividad) y SLICC (cronicidad), determinación de anticuerpos antinucleares y especificidades, anticuerpos anticardiolipina, Biometría Hemática, química sanguínea, uso de inmunosupresores .
- e) Consentimiento Informado del paciente y/o familiar responsable.
- f) Análisis de la muestra: se obtuvieron 10 cc de sangre por punción venosa periférica en la vena antecubital. Se centrifugaron las muestras a 3000 rpm, 4°C durante 15 minutos. El suero fue colectado en alícuotas de 1 cc y fueron congeladas a -70°C hasta su uso.
- g) Los anticuerpos antinucleares se detectaron por epifluorescencia en sustrato de células Hep-2. Los anticuerpos anti-ADNdc se detectaron por epifluorescencia en sustrato de *Crithidia lucilliae*. La PCR se midió por nefelometría. Los anticuerpos anti-Ro/SSA, La/SSB, RNP, Sm y anti-cardiolipina , así como C3 y C4 se midieron por ELISA.
- h) Análisis estadístico: las variables normalmente distribuidas se describen como promedio y desviación estándar, mientras que las variables no paramétricas con mediana y percentiles 25 y 75. Las diferencias entre grupos se identificaron con la prueba de T de student (variables paramétricas) o con la prueba de Mann-Whitney (variables no paramétricas). De manera similar, las correlaciones se identificaron con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según

correspondiera. Todos los análisis se realizaron a dos colas y se fijó un valor de significancia de $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico GraphPad Prism versión 4.0.

VII. RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 122 pacientes, de los cuales 116 eran mujeres y 6 hombres, con un promedio de edad de 36.9 años y un tiempo de evolución de la enfermedad de 6.8 años

Del total de pacientes, 102 tuvieron manifestaciones dermatológicas, 80 tenían artritis, 33 con serositis, 49 tenían compromiso renal, 16 con manifestaciones neurológicas, se reportó un valor de 5.8 en la escala de SLEDAI y de 1.6 en la escala de SLICC. Véase Tabla No. 1.

En 111 de los casos hubo determinación positiva para anticuerpos antinucleares, 57 fueron positivos para anticuerpos anti-ADNdc y 30 para anticuerpos anti-Sm.

El promedio de Creatinina Sérica fue de 1.02, proteinuria de 24hr de 562.1 ± 1311 mg, niveles de C3 de 88.7 y C4 de 14.07, con niveles séricos de PCR de $8.58 \text{mg/L} \pm 14.6$ y de VSG de 25.4mm/hr. Véase Tabla 1.

Fueron 27 pacientes los que habían recibido ciclofosfamida, 104 recibieron glucocorticoides, 105 recibieron hidroxiclороquina, y 43 recibieron azatioprina Véase Tabla 1.

Los pacientes con manifestaciones cutáneas no mostraron diferencias en los valores de evaluación de actividad clínica, niveles de complemento y reactantes de fase aguda.

En cuanto al compromiso articular no se identificaron diferencias en la puntuación de SLEDAI, la función renal, el complemento sérico y las proteínas de respuesta inflamatoria aguda. Véase Tabla No.2.

En los pacientes con afección renal se observaron diferencias significativas en la puntuación de actividad de la enfermedad, la depuración de creatinina y los niveles de complemento sérico.

Las pacientes con compromiso de membranas serosas mostraron diferencias significativas en la depuración renal, los niveles de Proteína C-Reactiva y la Velocidad de Sedimentación Globular. Véase Tabla No. 2.

No se identificó correlación entre la puntuación del valor de SLEDAI con las variables clínicas y demográficas. Véase tabla No. 3.

Se identificó un valor de correlación limítrofe entre la puntuación de SLEDAI y las variables de neutrófilos, proteinuria y niveles de complemento sérico. Véase Tabla No. 4.

VIII. DISCUSIÓN.

Las manifestaciones mucocutáneas estuvieron presentes en más del 80% de los casos, situación que ha sido reportada previamente²³. Se ha adjudicado un papel preponderante de la luz UV-B como inductor de la apoptosis, mediante el daño directo al ADN, con activación de receptores de muerte y formación de especies reactivas de oxígeno²⁴. Casciola-Rosen y colaboradores²⁵ han reportado que los queratinocitos en apoptosis expresan antígenos nucleares y citoplásmicos sobre su superficie externa, los cuales pueden ser fundamentales para el desarrollo de la autoinmunidad.

La acumulación de cuerpos apoptóticos provoca aumento en la permeabilidad de la membrana plasmática y necrosis secundaria, lo que lleva a la inflamación. Fadok y colaboradores²⁶ han reportado que bajo condiciones fisiológicas, existe una interacción entre macrófagos y células apoptóticas, con la eliminación de éstas últimas y la liberación de citocinas antiinflamatorias. Sin embargo en el LEG, la acumulación de células apoptóticas ya sea por aumento en su producción y eliminación disminuida, causa necrosis secundaria y liberación de material y citocinas proinflamatorias (IL-1, FNT- α).

Además, estos autoantígenos sufren modificaciones postraslacionales²⁷, formándose complejos de proteína-RNA de múltiples especies nuevas, los autoanticuerpos se unen a estos nuevos antígenos, lo que modifica su depuración. Los mediadores inflamatorios liberados activan los vasos de la dermis, induciendo la expresión de moléculas de adhesión y promueven la migración de leucocitos.

La PCR se une con antígenos nucleares de células apoptóticas e interactúa con los Fc γ R por lo cual puede incrementar la depuración de los antígenos nucleares y prevenir la inmunización por autoantígenos. Ya que la PCR interactúa con los Fc γ R es posible que altere la presentación de antígenos nucleares por las células presentadoras de antígenos. Estos son algunos de los mecanismos postulados para la presentación de las manifestaciones cutáneas en los pacientes con LEG.

En algunos ensayos realizados por Samols y colaboradores²⁸, los ratones transgénicos que expresaban PCR de conejo fueron protegidos de la

inflamación patológica de la alveolitis y el choque inducido por Lipopolisacárido²⁹. Los resultados de tales experimentos sugieren que la PCR induce moléculas antiinflamatorias que disminuyen la cascada inflamatoria

La PCR induce la expresión de citocinas inflamatorias FNT- α e IL-1³⁰, aunque también puede predominar su capacidad para inducir la producción de moléculas antiinflamatorias como IL-1Ra³¹ e IL-10. Sutterwala y colaboradores³² describieron la capacidad de los inmunocomplejos para liberar IL-10 y disminuir la producción de IL-12.

Los niveles de PCR circulante en LEG activo pueden verse disminuidos además por la presencia de anticuerpos anti-PCR. En 1985, Robey y colaboradores³³, describieron autoanticuerpos contra PCR en 1 paciente con LEG, más tarde, Bell y colaboradores³⁴ encontraron mayores frecuencias de autoanticuerpos para la fracción monomérica de PCR en pacientes con LEG y Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo.

Por otro lado, Sjowal y colaboradores³⁵ reportaron una correlación positiva entre la actividad clínica de la enfermedad (SLEDAI, C1q y anti-ADN) y los niveles séricos de anticuerpos anti-PCR.

Los mecanismos previos pueden explicar el comportamiento observado de los pacientes con manifestaciones cutáneas y aquellos con afección articular. No se observaron diferencias entre las manifestaciones clínicas del LEG y los reactantes de fase aguda.

Un papel patogénico directo para los anticuerpos anti-ADNdc es sugerido por la correlación de sus niveles séricos con la nefritis, la asociación temporal con la elevación de sus títulos y el incremento en la actividad de la enfermedad y la presencia de anti-ADNdc en los depósitos inmunes en modelos animales y murinos de nefritis activa, cuya concentración glomerular excede a la concentración sérica³⁶. Además, se sabe que la nefritis puede ser inducida por la administración de anticuerpos anti-ADN a ratones normales³⁷

Szalai y colaboradores previamente reportaron que ratones transgénicos que expresan PCR humana como una proteína sérica de fase aguda, son protegidos del desarrollo de nefritis y de la muerte³⁸. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios publicados en los que se examina el depósito de complejos inmunes y el perfil de autoanticuerpos.

Szalai demostró que los niveles séricos altos de PCR prolongan la supervivencia en modelos murinos de LEG. El principal efecto protector de la PCR en dicho estudio fue la disminución importante en el depósito de inmunocomplejos en la corteza renal. Este hallazgo sugiere que la PCR no actúa inhibiendo la producción de autoanticuerpos, sino que regula la depuración de complejos inmunes.

Se ha sugerido una variedad de mecanismos posibles para el efecto protector de PCR de la autoinmunidad. La interacción entre PCR y los antígenos nucleares comenzó a principios de la década de 1980. La PCR se fijaba a algunas proteínas nucleares (RNP), una de las proteínas diana en LEG y enfermedad Mixta del Tejido Conectivo³⁹, así como a células apoptóticas⁴⁰

El hallazgo de que PCR se une a antígenos nucleares y células apoptóticas ha llevado a especular que PCR incrementa la depuración de antígenos nucleares y previene la inmunización para autoantígenos.

Recientemente se ha demostrado en humanos, que diversos polimorfismos de PCR influyen en su expresión basal y predispone al desarrollo de LEG⁴¹⁴². A pesar de la respuesta limitada de PCR en la enfermedad activa, los pacientes con LEG son capaces de producir niveles elevados de PCR cuando ocurre infección⁴³.

Los niveles bajos de PCR en pacientes con nefritis lúpica a menudo contrasta con los niveles elevados de otros reactantes de fase aguda, lo que puede ser debido al consumo de PCR por inmunocomplejos como ha sido reportado por Grutzmeier y Sturfelt, entre otros⁴⁴⁴⁵

Los componentes iniciales del complemento C1q, C2, C4, son importantes para la limpieza del material apoptótico⁴⁶, C1q parece determinante en la depuración insuficiente de autoantígenos. En padecimientos autoinmunes como LEG, el complemento puede disminuir temporalmente por la formación de complejos inmunes o permanentemente por deficiencia congénita de alguna fracción, en ambos casos se afecta la depuración y la fagocitosis del material apoptótico.

C1q es indispensable en el aseo celular, los ratones Knockout C1q^{-/-} producen títulos altos de autoanticuerpos, glomerulonefritis y acumulo de material apoptótico a nivel glomerular, de igual manera, los seres humanos con deficiencias congénitas de las fracciones iniciales del complemento desarrollan espontáneamente lupus.

La proteína C reactiva ha sido considerada tradicionalmente en lupus un marcador de infección. Su valor para monitorear la actividad en lupus ha sido controversial. Ter Borg en 1990, midió los niveles de PCR en pacientes con LEG, distinguiendo entre exacerbación de la enfermedad e infección. Durante un seguimiento de 2 años a 71 pacientes, 38 episodios de exacerbación y 36 episodios de infección fueron analizados. Se obtuvieron mediciones mensuales de PCR. Los niveles de PCR se incrementaron en 25 de las 38 exacerbaciones y en 32 de las 36 infecciones. El nivel promedio durante los episodios de infección fue mayor que durante la exacerbación y después disminuyó.

Durante las exacerbaciones acompañadas de serositis, el nivel de PCR fue mayor que durante las exacerbaciones sin serositis. Durante las exacerbaciones, el nivel de PCR que excedía 60mg/L sin serositis indicó infección en todos los casos. Por tanto, la medición del nivel de PCR puede permitir el distinguir entre infección y exacerbación solo en ausencia de serositis⁴⁷.

Resultados similares a lo reportado en el estudio, en el cual se puede apreciar que aquellos pacientes que presentaban serositis, se registró un nivel sérico mayor de PCR y de la VSG.

Se reportaron valores limítrofes de correlación entre la escala de SLEDAI y el valor de neutrófilos, proteinuria y la escala SLICC, es decir, el nivel de actividad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad se vió modificada por las variables mencionadas de manera discreta aunque sin establecer una correlación directa de causalidad.

IX. CONCLUSIONES.

La PCR es utilizada como un marcador confiable de actividad de algunas enfermedades reumáticas. En LEG, la expresión de PCR no parece correlacionarse con la actividad de la enfermedad y los niveles generalmente permanecen bajos a pesar de la enfermedad activa. Sus valores elevados pudieran permitir hacer la distinción entre infección y exacerbación sólo en ausencia de afección de serosas.

X. APÉNDICE.

Tabla No. 1

CARACTERÍSTICAS	GENERALES
Numero de pacientes	122
Numero de mujeres	116 (95%)
Edad promedio	36.9 ± 13 años
Años de Evolución de LEG	6.8 ± 6 años
Pacientes con SAAF	33 (27%)
Afección Cutánea	102 (86.3%)
Artritis	80 (65.5%)
Nefritis	49 (40.1%)
Serositis	33 (27%)
Afección Neurológica	16 (13.1%)
SLEDAI	5.8 ± 5.3
SLICC	1.6 ± 1.9
Cr	1.02 ± 0.7
Proteinuria de 24hr	562 ± 1131
Dep Cr	70 ± 26
C3	88 ± 23
C4	14 ± 5.9
CH50%	142 ± 88
PCR	8.5 ± 14
VSG	25 ± 14
Factor Reumatoide	41 (33%)
Anticuerpos Antinucleares	111 (90%)
Anti-DNAdc	57 (46%)
Anti-Sm	30(24%)
Anti-RNP	47(38%)
Anti-Ro	53 (43%)
Anti-La	21 (17%)
Uso de Ciclofosfamida	27(22.1%)
Uso de Prednisona	104 (85.2%)
Uso de Hidroxicloroquina	105 (86%)
Uso de Azatioprina	43 (35.2%)
Uso de Estatinas	11 (9%)

Tabla No. 2

	PIEL	ARTRITIS	NEFRITIS	SEROSITIS
Edad	36 ± 12	37 ± 12	38 ± 13	36 ± 14
SLEDAI	5.8± 5.4	6 ± 5	7 ± 6 *	6 ± 5
DepCr	72 ± 27	73 ± 25	62 ± 24 *	60 ± 25 *
C3	88 ± 24	87 ± 22	82 ± 24 *	85 ± 22
C4	13 ± 5	13 ± 5	13 ± 6	14 ± 6
CH50%	142± 87	138 ± 86	120 ± 75	155 ± 94
PCR	8.3 ± 14	8.9 ± 14	8.5 ± 15	11 ± 13 *
VSG	24 ± 14	26 ± 13	26 ± 15	31 ± 14 *
* = p ≤ 0.05				

Tabla No. 3

Índices de correlación de la variable SLEDAI contra variables no Gaussianas

Variable	R de Spearman	IC 95%
SAAF	0.04	-0.14 a 0.22
Piel	0.02	-0.15 a 0.20
Artritis	0.17	-0.003 a 0.35
Serositis	0.03	-0.15 a 0.21
Renal	0.20	0.02 a 0.37
Neurológico	-0.03	-0.21 a 0.15
FR	0.13	-0.05 a 0.31
ANA	0.01	-0.16 a 0.19
DNAds	0.05	-0.12 a 0.23
RNP	0.16	-0.02 a 0.33
Sm	0.33	0.16 a 0.48
Ro	0.13	-0.04 a 0.31
La	-0.05	-0.23 a 0.13
AcL	0.06	-0.12 a 0.24
CFM	0.10	-0.07 a 0.28
PDN	0.21	0.03 a 0.38
HCQ	-0.10	-0.28 a 0.08
AZA	0.27	0.09 a 0.43
Estatinas	0.14	-0.04 a 0.32

Tabla No. 4

Correlación de variables SLEDAI con otras variables Gaussianas

Variable	R de Pearson	IC 95%
Edad	0.16	-0.01 a 0.33
Años	-0.04	-0.22 a 0.13
SLICC	0.31	0.14 a 0.47
Leucocitos	0.33	0.16 a 0.48
Linfocitos	-0.16	-0.33 a 0.01
Neutrófilos	0.41	0.25 a 0.55
Creatinina	0.11	-0.06 a 0.28
Colesterol	0.21	0.03 a 0.37
Triglicéridos	0.13	-0.04 a 0.31
HDL	0.05	-0.14 a 0.25
LDL	0.23	0.03 a 0.41
Proteinuria	0.38	0.21 a 0.52
Dep creatinina	-0.05	-0.23 a 0.13
C3	-0.39	-0.53 a -0.22
C4	-0.36	-0.50 a -0.19
CH50	-0.30	-0.45 a -0.12
PCR	0.02	-0.15 a 0.20
VSG	0.17	-0.009 a 0.34

XI. BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989;16(4):427-41.
- ² Symmons DP. *Lupus* 1995;4(3):176-8.
- ³ Shaller J. Lupus in childhood. *Clin Rheum* 1992;8:219
- ⁴ Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum* 1982;25(1):55-60
- ⁵ Tsao BP, Cantor RM, Kalunian KC. Evidence for linkage of a candidate chromosome 1 region to human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997;99(4):725-31
- ⁶ McMurray RW. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2100-10.
- ⁷ Li J, May W, McMurray RW. Pituitary hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3701-12.
- ⁸ Talal N, Garry RF, Schur PH, et al: A conserved idiotype and antibodies to retroviral proteins in SLE. *J Clin Invest* 1990; 85:1866.
- ⁹ Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002 Jul;20(3):373-85.
- ¹⁰ Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M. Antihistone and anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2004 Feb 1;116(3):165-73.
- ¹¹ Bonfa E, Elkon KB. Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum* 1986 Aug;29(8):981-5.

¹² Pickering MC, Botto M, Taylor PR. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv immunol* 2000;76:227-324.

¹³ Salmon JE, Kimberly RP, Gibofsky A. Defective mononuclear phagocyte function in systemic lupus erythematosus: dissociation of Fc receptor-ligand binding and internalization. *J Immunol* 1984;133:2525-2531.

¹⁴ Lobatto S, Daha MR, Breedveld FC et al. Abnormal clearance of soluble aggregates of human immunoglobulin G in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1988; 72:55-59.

¹⁵ Salmon JE, Millard S, Schachter LA, et al: FcγRIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *J Clin Invest* 1996; 97:1348

¹⁶ Dijstelbloem HM, Bijl M, Fijnheer R, et al: Fcγ gamma receptor polymorphisms in systemic lupus erythematosus: Association with disease and in vivo clearance of immune complexes. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2793-2800.

¹⁷ Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special referente to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141-212

¹⁸ Gershov D, Kim S, Brot N. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protect the cells from assembly of the terminal complement components, and sustain an anti-inflammatory innate immune response:implication for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000;192:1353-63.

¹⁹ Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 1985;27:83-111.

²⁰ Bell S, Faust H, Schmid A, Meurer M. Autoantibodies to C-Reactive Protein and other acute-phase proteins in systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 1998;113:327-32

²¹ Sjowall C, Bengtsson T, Skogh T. CRP and anti-CRP antibodies in Systemic Lupus Erythematosus *Curr Rheum Rev* 2005;1:81-89.

²² Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN: Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351-7.

²³ Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002 Jul;20(3):373-85

²⁴ Reefman E, Limburg PC, Kallenberg CG. Apoptosis in human skin: role in pathogenesis of various diseases and relevance for therapy. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1051: 52–63.

²⁵ Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994; **179**: 1317–1330

²⁶ Fadok VA, Bratton DL, Konowal A. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest* 1998;101: 890–898.

²⁷ Utz PJ, Anderson P. Posttranslational protein modifications, apoptosis, and the bypass of tolerance to autoantigens. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1152–1160.

²⁸ Heuertz RM, Dongyuan X, Samols D. Inhibition of C5a des Arg-induced neutrophil alveolitis in transgenic mice expressing C-reactive protein. *Am J Physiol* 1994;266:L649–54.

²⁹ Xia D, Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2575–80

³⁰ Ballou S, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4:361–8.

-
- ³¹ Tilg H, Vannier E, Vachino G. Antiinflammatory Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med* 1993;178:1629–36.
- ³² Sutterwala F, Noel G, Clynes R, Mosser D. Selective suppression of interleukin-12 induction after macrophage receptor ligation. *J Exp Med* 1997;191:1977–85
- ³³ Robey F, Jones K, Steinberg A. C-reactive protein mediates the solubilization of nuclear DNA by complement *in vitro*. *J Exp Med* 1985; 161: 1344-56.
- ³⁴ Bell SA, Faust H, Schmid A. Autoantibodies to C-reactive protein (CRP) and other acute-phase proteins in systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 327-32.
- ³⁵ Sjöwall C, Bengtsson AA, Sturfelt G, Skogh T. Serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein are correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus
- ³⁶ Ebling F, Hahn B. Restricted subpopulations of DNA antibodies in kidneys of mice with systemic lupus. Comparison of antibodies in serum and renal eluates. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 392–403.
- ³⁷ Gladman D, Urowitz M, Keystone E. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: a discordance between clinical and serologic features. *Am J Med* 1979; 66: 210–215.
- ³⁸ Szalai A, Weaver C, McCrory M. Delayed lupus onset in (NZB × NZW)F1 mice expressing a human C-reactive protein transgene. *Arthritis Rheum* 2003;48:1602–1611.

³⁹ Jewell S, Marnell L, Rokeach A. C-reactive protein binding to the Sm-D protein of snRNPs: identification of a short polypeptide binding region. *Mol Immunol* 1993;30:701–8.

⁴⁰ Gershov D, Kim S, Brot N. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000;192:1353–63.

⁴¹ Szalai A, McCrory A, Cooper S. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun* 2002; 3: 14-9.

⁴² Russell I, Cunninghame D, Shepherd C. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 137-47

⁴³ Pepys MB, Lanham G, De Beer C. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 91-103

⁴⁴ Sturfelt G, Sjöholm AG. Complement components, complement activation, and acute phase response in systemic lupus erythematosus. *Int Archs Allergy Appl Immun* 1984; 75: 75-83.

⁴⁵ Grützmeier S, von Schenck H. C-reactive protein-immunoglobulin complexes in two patients with macroglobulinemia. *Scand J Clin Lab Invest* 1987; 47: 819-22.

⁴⁶ Merovach D, Mascarenhas J, Gershov D. Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med* 1998;188:2313-20

⁴⁷ ter Borg J, Horst G, Limburg C. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990;17(12):1642-8.

