

112401



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

DATOS INICIALES DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO EN NIÑOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA LA
DRA. PATRICIA GÓMEZ GARCÍA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
**ALERGIA E INMUNOLOGÍA
CLÍNICA PEDIÁTRICA**

TUTOR DE TESIS:
DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA





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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DATOS INICIALES DE LÚPUS ERITEMATOSO

SISTÉMICO EN NIÑOS



Dr. Pedro A. Sánchez Márquez

Director de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari

Jefe del Departamento de Pre y Postgrado



Dr. José G. Huerta López

Profesor Titular del Curso



Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

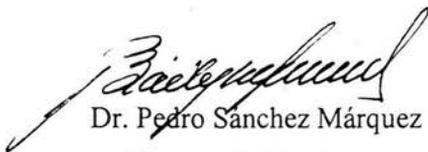
Tutor de Tesis



Dr. Pedro Gutiérrez Castellón

Asesor en Metodología

**DATOS INICIALES DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO EN NIÑOS**



Dr. Pedro Sánchez Márquez

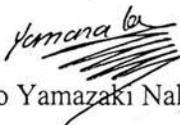
Director de Enseñanza

Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado



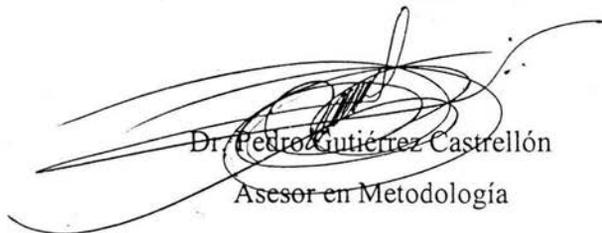
Dr. José Huerta López

Profesor Titular del Curso



Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Tutor de Tesis



Dr. Pedro Gutiérrez Castellón

Asesor en Metodología

A ti Gil por tu paciencia, tolerancia
y amor

A David y Joshua por su gran amor

A todos mis familiares es especial
a Carlos, Chelo, Chelito y Claus

A Judith, Delfino y Dulce por
su continuo apoyo

A todos los médicos del
Servicio de Alergia e Inmunología Gracias

Agradecimiento especial a Pedro Gutiérrez
por su experto asesoramiento en metodología

TITULO

DATOS INICIALES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN NIÑOS

AUTORES

Dra. Patricia Gómez-García

Médico Residente de la Subespecialidad de Alergia e Inmunología Clínica
Pediátrica.

Dr. Marco A. Yamazaki-Nakashimada. Adscrito al Servicio de
Inmunología

Dr. Pedro Gutiérrez-Castellón. Jefe del departamento de Metodología de la
Investigación.

Dr. Renato Berrón-Pérez. Adscrito al Servicio de Inmunología.

Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

Hasta el momento no existe una prueba específica para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Generalmente, se recurre a los criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología modificados en 1997. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) continuamos basándonos en estos criterios para el diagnóstico de LES, encontrando un promedio de 12 meses desde el inicio de la sintomatología al diagnóstico. Se ha visto que tanto la alopecia como la hipocomplementemia se encuentran presentes en gran parte de estos pacientes, sin embargo no se catalogan como criterios diagnósticos, por otro lado la presencia de úlceras orales o la fotosensibilidad son difíciles de determinar en nuestra población.

El Objetivo es conocer en pacientes con sospecha de LES enviados al Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, la importancia de la presencia de hipocomplementemia y alopecia, además de los criterios para LES propuestos por el Colegio Americano de Reumatología modificados en 1997, durante su evaluación sistémica. Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal en el que se revisaron todos los expedientes de los pacientes con sospecha de LES que hayan acudido al Servicio de Inmunología en el Instituto Nacional de Pediatría en los cuales se buscó la presencia o ausencia de los criterios diagnósticos de LES propuestos por el Colegio Americano de

Reumatología modificados en 1997, mas la hipocomplementemia y la alopecia. Se efectuó la descripción de las variables mediante $\bar{x} \pm d.s.$ En el caso de variables numéricas con distribución Gaussiana, a través de mediana con mínimo máximo en el caso de variables numéricas sesgadas y a través de variables en el caso de variables categóricas. Se dividiran a los pacientes en dos grupos, los de diagnóstico de LES y en los que se descartó LES, para hacer una comparación en forma bivariada y multivariada.

Se incluyeron en el estudio 131 pacientes, de los cuales 107 fueron LES. Se encontró que la manifestación clínica más frecuente en los pacientes con LES fueron el rash malar en un 62% ($p < .0001$) y la artritis en un 51.4% ($p < .019$). Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron los Anticuerpos Antinucleares (ANA) positivos en el 96.3% ($p < .0001$), los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) positivas en 43% ($p < .002$), los anticuerpos Anti-DNA nativos (aDNA) positivos un 54.8% ($p < .0001$), y la hipocomplementemia en un 84.1% ($p < .0001$) en los pacientes con LES. El análisis multivariado demostró que la presencia de rash malar, rash discoide, artritis, ANA e hipocomplementemia como variables que son capaces con un 94% (IC95% de 90 a 97%) de predecirnos el riesgo de que un paciente presente LES.

Los datos obtenidos en este estudio nos permiten concluir que la hipocomplementemia es un dato clínico constante para identificar a los

pacientes con LES, situación no observada en relación a la alopecia. Finalmente identificamos, al rash malar, rash discoide, artritis, ANA e hipocomplementemia como las principales manifestaciones capaces de predecirnos hasta en un 95% el riesgo de que un paciente presente LES.

¿ Existen indicadores clínicos y bioquímicos como son el rash malar, el rash discoide, la artritis, la serositis, las alteraciones renales, las alteraciones neurológicas, las alteraciones hematológicas, las alteraciones inmunológicas, anticuerpos antinucleares positivos por inmunofluorescencia, la alopecia difusa y la hipocomplementemia capaces de establecer tempranamente el diagnóstico de LES en niños?

ANTECEDENTES

El LES es una enfermedad multisistémica la cual es causada por daño tisular resultante del depósito de complejos inmunes y fijación de complemento. Existe un amplio espectro de presentaciones clínicas, las cuales se caracterizan por remisiones y exacerbaciones. La respuesta inmune patológica probablemente resulte de disparadores del medio externo en genes susceptibles. Hasta el momento solo se conocen algunos fármacos, infecciones y a la luz ultravioleta como disparadores del medio ambiente. (1)

La incidencia reportada en Estados Unidos es de 0.6 casos por 100,000 habitantes de los cuales aproximadamente un 20 a un 30% corresponde a pacientes en edad pediátrica. El LES abarca el 51% de las enfermedades reumáticas en la infancia. (2) Aproximadamente el 25% de todos los casos de LES comienzan en las primeras dos décadas de la vida, pero esta enfermedad es extraordinariamente rara en niños menores de 5 años. En la

primera década de la vida la relación mujer-hombre es de 3:1 en LES, mientras que aumenta a 6:1 en la adolescencia.

Con respecto a la experiencia en el INP, se cuenta con varios trabajos donde hasta 1982 se diagnosticaron 48 pacientes con LES encontrando la presencia de alopecia en 20 pacientes (42%) de los cuales 13 la presentaban al elaborar la historia clínica del padecimiento y 7 la presentaron como efecto colateral al tratamiento a base de ciclofosfamida. No se reportan úlceras orales ni fotosensibilidad. La hipocomplementemia se reportó en 44 pacientes (91%). (3)

Posteriormente el Dr. Arnaud junto con el Dr. Berrón captaron 26 pacientes con diagnóstico de LES, encontrando una relación 4.4:1 a favor del sexo femenino. Estos pacientes tenían como servicio responsable al de Medicina interna, Nefrología e Inmunología. Encontraron como signos y síntomas principales al momento del ingreso a las úlceras en mucosas en un 34%, a la fotosensibilidad en un 11%, a la alopecia en un 23%, y a la hipocomplementemia en un 92%. Ellos concluyen que al ingreso, 7 pacientes de los 26 no reunían los criterios que la ARA para LES; sin embargo, 4 de ellos llegaron a reunirlos durante el seguimiento, en 2 más el diagnóstico se estableció mediante la biopsia renal, y el restante ingreso con tratamiento ya instituido, lo cual señala la dificultad para llegar al diagnóstico. (4)

En el INP en el Servicio de Inmunología se ha encontrado una sobrevida global de los pacientes con LES a cinco años de 85% y a 10 años de 82%. Las causas directas de la muerte fueron la actividad lúpica o infecciones graves. El tiempo promedio de diagnóstico después de haber iniciado la sintomatología fue de 12 meses, los hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes al momento del diagnóstico han sido la cilindrorria, leucocituria, proteinuria, disminución de la depuración de creatinina, psicosis, anemia hemolítica y plaquetopenia, lo cual nos habla que los tres primeros años después del inicio de la enfermedad son críticos para los pacientes con LES en relación a la mortalidad.(5)

En 1971 la Asociación Americana de Reumatología publicó los criterios preliminares para la clasificación de LES. Estos criterios fueron desarrollados para ensayos clínicos y estudios poblacionales más que con propósitos diagnósticos. Los criterios se basaron en la información de 52 reumatólogos en clínicas y hospitales de Estados Unidos y Canadá, cada médico proporcionó 74 expedientes sobre cinco pacientes en cada una de las siguientes categorías: LES inequívoco, probable LES, artritis reumatoide clásica y pacientes con enfermedades no reumáticas. Del análisis de todas estas combinaciones se seleccionaron 14 manifestaciones para formar los criterios, donde definieron a la alopecia como pérdida rápida de una gran cantidad de pelo del cuero cabelludo referida por el paciente u observación por el médico (tabla 1). Estos criterios fueron

seleccionados por su alta sensibilidad y especificidad, el comité noto 99% de sensibilidad y 99% de especificidad contra la artritis reumatoide y un 98% de especificidad contra enfermedades no reumatológicas. (6)

Once años más tarde, los criterios fueron revisados por Tan EM y cols. Las características de 177 pacientes con LES y 162 controles fueron sujetos a metodología estadística computarizada para obtener la combinación de mayor utilidad. Los criterios finales consistieron en 11 (tabla 2), sólo se agregaron a los criterios inmunológicos, la determinación de (ANA), anti-DNA doble cadena y anticuerpo anti-Sm. Considerando que un paciente se podía decir que tenía LES si tenía 4 o más de estos criterios en forma seriada o simultáneamente, suprimieron de los criterios al fenómeno de Raynaud y a la alopecia. Esta última se presentaba en igual frecuencia en pacientes con otras enfermedades reumatológicas. Estos criterios alcanzaron una sensibilidad del 96% y una especificidad del 96%. (7)

En 1997 se realizaron nuevos cambios en los criterios pero sólo en las alteraciones inmunológicas. Los cuales consistieron en quitar las células LE y agregar los anticuerpos antifosfolipidos (aPL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticuagulante lúpico. Tabla 4 (8)

Debido al involucro sistémico y sus múltiples manifestaciones, el diagnóstico de LES puede ser difícil. El LES debe de ser sospechado en cualquier paciente que tenga afección de 2 o más de los siguientes órganos

o sistemas (tabla 3) corroborados por los criterios para la clasificación de LES sin embargo si el paciente tiene menos de 4 criterios el diagnóstico de LES es posible, pero el diagnóstico depende del juicio clínico. (9)

Existen múltiples evidencias que la patología de pacientes con LES puede ser atribuida a complejos inmunes y de este modo a la activación del complemento. Estos complejos inmunes pueden estar en la circulación y posteriormente depositarse en los tejidos, o formarse in situ. Los complejos inmunes pueden causar inflamación tisular de forma directa o a través de la activación del sistema de complemento. El sistema de complemento puede medirse: por la actividad del complemento hemolítico total (CH50) el cual representa la suma de todos los componentes del sistema, ó mediciones de fragmentos del complemento como son C1q, C4, C2 y C3. Generalmente la disminución en la actividad de CH50 corresponde bien con la disminución de C1q, C3, C4 y C2 y viceversa. (10)

Las mediciones de CH50, C3 y C4 pueden ser de utilidad para predecir exacerbaciones e implementar la terapéutica. Sin embargo, otras investigaciones han enfatizado que no todos los pacientes con niveles bajos de complemento tienen actividad del LES, algunos pueden tener deficiencias genéticas, mientras que otros tienen activación del complemento in vitro pero no in vivo. (10) La hipocomplementemia pudiera ayudarnos al diagnóstico temprano de LES y poder instaurar de

forma temprana una terapéutica antes de esperar los fenómenos inflamatorios.

Así mismo, en la experiencia del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría se ha detectado que la fotosensibilidad es difícil de determinar ya que nuestra población presenta la piel más pigmentada que la de los anglosajones (población en la cual se han realizado la mayoría de los estudios para valorar los criterios de LES), además de que es difícil de discernir entre la fotosensibilidad como una reacción de la piel inusual o por la exposición persistente a las radiaciones solares, referida por la historia de los pacientes o por la observación del médico.

En relación a la presencia de úlceras orales en nuestra población consideramos que existe una alta frecuencia.

JUSTIFICACIÓN

En el INP el LES es la segunda causa de consulta en el Servicio de Inmunología, hasta el momento solo contamos con los criterios de LES propuestos por el Colegio Americano de Reumatología modificados en 1997 establecidos en adultos para hacer el diagnóstico y poder justificar nuestro tratamiento, encontrando en el servicio de Inmunología del INP un tiempo promedio de 12 meses para hacer el diagnóstico una vez iniciado los síntomas, conociendo que los tres primeros años al diagnóstico son

críticos para una buena evolución. Ubicándonos en nuestro medio y con los conocimientos de la fisiopatología del LES, consideramos de gran utilidad la búsqueda de hipocomplementemia no solo como prueba de actividad sino como prueba que nos permita hacer un diagnóstico más temprano y poder instaurar una terapéutica más temprana antes de esperar los fenómenos inflamatorios. La alopecia la cual se ha reportado en nuestro servicio en pacientes con LES hasta en un 42%, por lo que consideramos un dato clínico de valor y fácil documentación, quitando el criterio de la fotosensibilidad ya que en la experiencia del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría hemos notado que la fotosensibilidad es difícil de determinar ya que nuestra población presenta la piel más pigmentada que la de los anglosajones (población en la cual se han realizado la mayoría de los estudios para valorar los criterios de LES), además es difícil de discernir entre la fotosensibilidad como una reacción de la piel inusual o por la exposición persistente a las radiaciones solares, referida por la historia de los pacientes o por la observación del médico. Las úlceras orales son muy frecuentes en nuestra población.

Consideramos que el presente estudio brindará las bases para identificar las características clínicas y paraclínicas que nos permitan identificar pacientes con LES.

HIPÓTESIS

La presencia de rash malar, rash discoide, artritis, serositis, alteraciones renales, alteraciones neurológicas, las alteraciones hematológicas, las alteraciones inmunológicas, anticuerpos antinucleares positivos, la alopecia difusa y la hipocomplementemia son datos iniciales de LES en niños.

OBJETIVO

Conocer en pacientes que acuden al servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría con sospecha de Lupus Eritematoso Sistémico la presencia de los criterios diagnósticos de LES propuestos por el Colegio Americano de reumatología modificados en 1997 más la presencia de hipocomplementemia y alopecia, referidos al ingreso y durante su evaluación sistémica.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo elegible: Pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría y fueron referidos al servicio de Inmunología por sospecha de LES.

Población objetivo:

Pacientes con sospecha de Lupus Eritematoso Sistémico

Población en estudio:

Pacientes con sospecha de LES que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría al Servicio de Inmunología egresados entre el 1 de Enero de 1986 y el 31 de Marzo 2004.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron a los niños con LES mayores de 1 mes y menores de 18 años, de cualquier género, valorados por el servicio de Inmunología del INP por sospecha de LES. A los cuales se les investigara la presencia de los 11 criterios para LES más la presencia de hipocomplementemia y alopecia durante su evaluación sistémica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron para el análisis las variables que no estén presentes en al menos el 80% de los expedientes.

DEFINICION DE VARIABLES

Rash malar: Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencia malares, respetando pliegues nasolabiales

Rash discoide: Placas elevadas eritematosas con cicatriz queratósica adherente, crecimiento folicular, en lesión crónica puede haber cicatriz atrófica

Fotosensibilidad: Rash en piel como resultado de reacción inusual al sol o por historia del paciente u observación del médico .

Ulceras orales: Ulceras orales o nasofaríngeas usualmente no dolorosas observadas por el médico

Artritis: Artritis no erosiva de dos o más articulaciones, caracterizadas por dolor, inflamación o derrame

Serositis: Pleuritis, Historia convincente de dolor pleurítico o frote escuchado por el médico o evidencia de derrame pleural. Pericarditis, Documentada por ECG ó frote escuchado por el médico ó evidencia de derrame pericardio

Daño renal: Proteinuria persistente más de 0.5 gramos al día o mas de tres cruces si no se realiza cuantificación. Células en casco pueden ser glóbulos rojos, hemoglobina, granulares tubulares o mixtos

Alteraciones neurológicas: Convulsiones en ausencia de drogas causales o alteración metabólica conocida como uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico. Psicosis en ausencia de drogas causales ó desarreglo metabólico conocido como uremia, cetoacidosis ó desequilibrio electrolítico.

Alteraciones hematológicas: Anemia hemolítica con reticulocitosis.

Leucopenia menos de 4000/mm³ en dos o más determinaciones.

Linfopenia menor de 1500/mm³ en dos o más determinaciones

Trombocitopenia menos de 100 000/mm³ en la ausencia de drogas causales.

Alteraciones Inmunológicas: Niveles sericos anormales de anticuerpos anticardiolipinas tipo IgM o IgG. Prueba positiva para anticuagulante lúpico por el método estandarizado. Anti-DNA anticuerpos contra DNA nativo en títulos anormales. Anti-Sm presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm. Prueba serológica para sífilis falso positivo por lo menos durante seis meses confirmada con la inmovilización del treponema pallidum o por la prueba de absorción de anticuerpos treponea fluorescente. Anticuerpos antinucleares: Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o en pruebas equivalentes en cualquier periodo de tiempo, en ausencia de drogas causales

Hipocomplementemia: Niveles sericos de CH50 menores de 150.

Alopecia: Pérdida rápida de una gran cantidad de pelo del cuero cabelludo, referida por el paciente u observación por el médico

TÉCNICA DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluirán en el estudio los expedientes de pacientes de ambos géneros vistos en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de pediatría, México de Enero de 1988 a Agosto del 2003, que hallan ameritado su hospitalización para completar su estudio por sospecha de LES.

CONSIDERACIONES ETICAS

Dado que se trata de un estudio retrospectivo en el que se efectuara revisión de expedientes clínicos no se considera necesaria la elaboración de una carta de consentimiento informado. Se respetará la identidad y confidencialidad de los pacientes participantes en todo momento.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron la totalidad de los expedientes de los pacientes que fueron enviados al Servicio de Inmunología por la sospecha de LES y se efectuó al final del estudio calculo del poder pathoc a través del paquete STATA 8.0 para Windows.

ANÁLISIS ESTADISTICO

Se efectuó la descripción de las variables mediante $\bar{x} \pm$ d.s. En el caso de variables numéricas con distribución Gaussiana. A través de mediana con mínimo máximo en el caso de variables numéricas sesgadas y a través de variables en el caso de variables categóricas.

Dado que el interés principal de este estudio entre otras cosas es evaluar la utilidad de la hipocomplementemia y a alopecia para establecer el diagnostico de LES.

Una vez identificados el grupo de pacientes con sospecha de LES, éstos se dividirán en dos grupos

1.- Pacientes en el que el resto de las pruebas clínicas y paraclínicas confirmaron el diagnóstico.

2.- Pacientes en el que se descartó dicho diagnóstico de LES.

En base a esta variable se efectuó una comparación en forma bivariada del porcentaje de pacientes del grupo 1 versus el grupo 2 que presentaban las dos variables independientes de interés a través de CHI^2 o en su defecto prueba exacta de Fisher considerando en cada momento como valor significativo de P un valor inferior a 0.05. Posteriormente se efectuó un análisis multivariado considerando como variable dependiente la confirmación o no del diagnóstico de LES y como variable dependiente independientes los criterios establecidos por la academia a los cuales se agregaron la presencia de hipocomplementemia y alopecia con el objeto de efectuar un análisis multivariado para de esta manera evaluar la utilidad dentro del constructo de incluir estos dos elementos.

RECURSOS

1.- Humanos

Médico Residente de Alergia e Inmunología de 5to. Año para la recolección y captura de datos.

2.- Materiales

Expedientes del archivo clínico del INP.

Base de datos en programa de computación

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 131 pacientes, de estos 107 fueron del género femenino y 24 masculinos, con una media de edad de 11 años. De los 131 pacientes 107 después de su evaluación sistémica se concluyó que presentaban LES. En el análisis bivariado se encontró que la manifestación clínica más frecuente en los pacientes con LES fueron el rash malar en un 62% ($p < .0001$) y la artritis en un 51.4% ($p < .019$). De las manifestaciones clínicas menos frecuentes se encontraron a las convulsiones 8.4 ($p < .099$) y a la pleuritis 4.7% ($p < .915$).

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron los ANA positivos en el 96.3% ($p < .0001$), las anticardiolipinas positivas en 43% ($p < .002$), los Anti-DNA nativo positivos un 54.8% ($p < .0001$), y la hipocomplementemia en un 84.1% ($p < .0001$) en los pacientes con LES. Llama la atención que solo se describe el VDRL en 4 pacientes de los cuales 2 no fueron LES observándose un promedio del 50% de falso positivo.

La anemia (46.7%) fue la alteración hematológica más frecuente. La alopecia se encontró en el 21.6% de los pacientes con LES muy similar a lo encontrado en los pacientes sin LES 22.7%. (Ver tabla 5)

Análisis Multivariado de Riesgos

Posterior a la realización del análisis bivariado se efectuó un análisis multivariado a través del modelo de regresión logística dicotómica, con la

técnica backward modelo Wald, considerando como variable dependiente a la presencia o no de lupus y como variables independientes a la edad, el género, la presencia de rash malar, rash discoide, fotosensibilidad, úlceras bucales, artritis, pleuritis, pericarditis, proteinuria, células en casco, crisis convulsivas, psicosis, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocopenia, anticuerpos antinucleares, hipocomplementemia y alopecia. Se decidió no incluir en el modelo multivariado a la presencia de anticardiolipinas, anti-beta₂glicoproteina, anticoagulante lupico anti-Sm y VDRL, debido a que alguna de ellas se encontraban en un paciente o solo en el 20 a 30% de la muestra.

El modelo multivariado se corrió en un total de 16 pasos a lo largo de los cuales se fueron eliminando variables que fueron perdiendo significancia y poder estadístico dentro del modelo quedando la presencia de rash malar, discoidal, artritis, anticuerpos antinucleares e hipocomplementemia como variables que en un modelo multivariado son capaces con un 94% (IC95% de 90 a 97%) de predecirnos el riesgo de que un paciente presente LES (Ver tabla 6)

CONCLUSIONES

En niños y en adolescentes las manifestaciones más comunes de LES son fiebre inexplicable, malestar general, y pérdida de peso. Sin embargo, debido a que estos síntomas pueden asociarse con muchas otras enfermedades crónicas, el médico debe buscar de forma intencionada la

presencia de los criterios para LES propuestos por la ARA y modificados en 1993, los cuales desde su inicio fueron desarrollados para estudios clínicos y poblacionales más que con fines diagnósticos. En la mayoría de los niños el LES se presenta de forma crónica, pero algunos niños y adolescentes con LES su presentación es de forma aguda, pudiendo presentar solo crisis convulsivas, anemia severa o hemorragia pulmonar como manifestación inicial.

Para confirmar el diagnóstico de LES en niños nos basamos en los criterios de la ARA modificados en 1993, los cuales proponen la presencia de 4 o más de los criterios para confirmar el diagnóstico, sin embargo el diagnóstico no puede ser descartado en aquellos pacientes que tienen tres o menos de los criterios propuestos la ARA. Además, en los pacientes con ANA positivos con al menos un criterio deben de ser evaluados periódicamente, ya que puede manifestarse un LES definitivo hasta décadas después de la presentación inicial. La identificación temprana de los pacientes con LES es primordial para el pronóstico de la enfermedad al iniciar de forma temprana y oportuna tratamiento específico.

Hay evidencia considerable de que mucha de la patología en pacientes con LES puede atribuirse a complejos, estos complejos inmunes pueden formarse en la circulación y posteriormente depositarse en los tejidos o formarse in situ, los complejos inmunes causan inflamación tisular

directamente o a través de la activación del sistema de complemento. La activación del sistema de complemento causa la liberación de varios mediadores, promueve la interacción celular resultando en inflamación. De forma rutinaria la evaluación del complemento en pacientes con LES nos ha servido como una medición indirecta de la presencia de complejos inmunes, frecuentemente se correlaciona con aspectos clínicos del LES, anormalidades en el sistema de complemento han sido asociadas con autoinmunidad, especialmente con LES.

Una relación íntima pero paradójica existe entre el sistema de complemento y el LES. La activación mediada por complejos inmunes del complemento a través de la vía clásica se cree que es uno de los mecanismos por el cual el daño tisular ocurre en los pacientes con LES. Esto se ha apoyado por los experimentos al usar anticuerpos bloqueadores anti-C5, la inhibición de la activación de C5 usando este anticuerpo disminuye la proteinuria y el daño renal en ratones NZB/NZW F1 (12). Sin embargo, deficiencias heredadas de los componentes del complemento de la vía clásica incrementa el riesgo de desarrollar Lupus y Lupus-like (13). Los pacientes con deficiencia completa de C1q y C4 desarrollan LES en un 93%, 75% y menos del 15% respectivamente (14). Lo cual habla del papel protector de estos componentes del complemento para el desarrollo de LES. Algunos autores han demostrado el efecto protector de C1q del daño glomerular de origen inmunológico, sugiriendo que este efecto puede ser relacionado con un

efecto de C1q en función de la eliminación de complejos inmunes y/o células apoptóticas de los riñones (15). Hay evidencia considerable que los componentes de la vía clásica del complemento proveen señales de reconocimiento importantes para la eliminación de células apoptóticas. Se ha demostrado que C1q, el primer componente de la vía clásica, se une directamente a la superficie de células que entran en apoptosis. Además, en ratones deficientes de C1q se ha demostrado la acumulación de cuerpos apoptóticos en el glomérulo. Con un incremento en el desarrollo de anticuerpos antinucleares, lo cual sugiere que C1q es necesario no solo para la eliminación, sino también para el mantenimiento de la tolerancia y protección contra el desarrollo de auto inmunidad. Aunque el papel específico de C1q no ha sido determinado, se conocen por lo menos dos vías en las cuales esta involucrada, la primera, en la cual C1q interactúa directamente con receptores específicos, como C1qRp (CD93) una molécula expresada en macrófagos, células endoteliales, y plaquetas. Otra molécula es la calreticulina y el receptor de complemento tipo 1 (CR1; CD35). El segundo mecanismo es por la vía clásica del complemento, al unirse C1q a las células apoptóticas lo cual puede ser en conformación lo que lleva a la activación de la vía clásica, siendo necesaria la participación de C1r, C1s, C4, y C2 en el reconocimiento y eliminación de dichas células apoptóticas. La deficiencia de cualquiera de estos componentes lleva al desarrollo de LES.

La activación del complemento sobre la superficie de células apoptóticas parece que contradice la hipótesis que la eliminación de células apoptóticas bajo circunstancias normales es un proceso no inflamatorio. Ciertamente, la activación incontrolada del complemento culmina en la formación del complejo de ataque de membrana (MAC), subsecuentemente lisis celular, y la generación de C5a, un potente mediador inflamatorio. En estudios experimentales se ha demostrado que la activación del complemento sobre células apoptóticas esta limitada al depósito de ligandos que se generan durante eventos de reconocimiento tempranos de la vía y no resulta en la activación de C5, producción de C5a, o formación de MAC. (16)

Si bien, el papel de C1q y C4 en el riesgo incrementado para LES esta bien documentado, la deficiencia de C3 se ha asociado con el desarrollo de lupus-like solo en un 23%. (17) En estudios experimentales de ratones han demostrado que la activación de C3 no es necesaria en el desarrollo de patología renal en ratones con LES, pero su presencia puede brindar una influencia protectora en el desarrollo de enfermedad renal. (18)

Por lo tanto, el papel protector de los componentes de la vía clásica del complemento y el desarrollo de LES esta en función de la solubilización y la adecuada eliminación de los complejos inmunes de la circulación o a nivel tisular. Aunque hipótesis más recientes hablan de la función del complemento para eliminar los cuerpos apoptóticos, tomando en cuenta

que las células apoptóticas han sido implicadas como un factor etiológico importante en LES.

Los niveles séricos de C3 y C4 son parámetros convencionales usados para determinar la actividad de la enfermedad en pacientes con LES(19), Horak P. y cols. encontraron una significativa correlación con los índices de actividad de LES e hipocomplementemia (C3 y C4), (20), Loyd W, y cols. ellos encontraron que los marcadores principales para determinar actividad de LES son: CH50, C4, C3 y C1qBA. (21). Así mismo, Manzi S y cols. demuestran que C4d y Bb son indicadores sensibles para actividad de LES de moderada a severa donde la medición de estos indicadores puede ser de gran utilidad en situaciones donde las mediciones convencionales como C3 y C4 permanecen dentro de rangos normales a pesar de evidencia clínica de actividad. (22). Spronk PE y cols. comentan que la medición de anticuerpos contra C1q son de gran utilidad en el seguimiento de los pacientes con LES en los cuales se sospecha daño renal. Y la mejor alternativa para medir los anticuerpos antes mencionados es probablemente el análisis seriado de la activación de la cascada de complemento. Así, la medición de factores del complemento como C3, C4 y funcionalmente CH50 permanecen como parámetros útiles para monitoreo de la actividad de la enfermedad, aunque la medición de anti-dsDNA tienen mas sensibilidad y especificidad para establecer una recaída. (23).

Los datos obtenidos en este estudio nos permiten concluir que la hipocomplementemia es un dato clínico constante para identificar a los pacientes con LES. En el estudio, la alopecia no fue un criterio clínico relevante con estos fines, la presencia de úlceras orales y fotosensibilidad son criterios clínicos muy débiles que no nos permiten diferenciar a los pacientes con LES, ya que dichas manifestaciones son muy frecuentes en la población en general.

Finalmente identificamos, al rash malar, rash discoide, artritis, ANA e hipocomplementemia como las principales manifestaciones capaces de predecirnos hasta en un 95% el riesgo de que un paciente presente LES.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:			
Expediente:			
Edad:			
Género:			
Fecha de Diagnóstico:			
Diagnóstico:			
	PRESENTE	AUSENTE	NO SE BUSCO
Rash malar: Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencia malares, respetando pliegues nasolabiales			
Rash discoide: Placas elevadas eritematosas con cicatriz queratósica adherente, crecimiento folicular, en lesión crónica puede haber cicatriz atrófica			
Fotosensibilidad: Rash en piel como resultado de reacción inusual al sol o por historia del paciente u observación del médico			
Úlceras orales: Úlceras orales o nasofaríngeas usualmente no dolorosas observadas por el médico			
Artritis: Artritis no erosiva de dos o más articulaciones, caracterizadas por dolor, inflamación o derrame			
Serositis			
Pleuritis: Historia convincente de dolor pleurítico ó frote escuchado por el médico o evidencia de derrame pleural			
Pericarditis: Documentada por ECG ó frote escuchado por el médico ó evidencia de derrame pericardio			
Daño renal			
Proteinuria persistente: Más de 0.5 gramos al día o mas de tres cruces si no se realiza cuantificación			
Células en casco: Pueden ser glóbulos rojos, hemoglobina, granulares tubulares o mixtos			
Alteraciones neurológicas			
Convulsiones: en ausencia de drogas causales o alteración metabólica conocida como uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico			
Psicosis: en ausencia de drogas causales ó desarreglo metabólico conocido como uremia, cetoacidosis ó desequilibrio electrolítico			

Alteraciones hematológicas			
Anemia hemolítica: Con reticulocitosis			
Leucopenia: Menos de 4000/mm ³ en dos o más determinaciones			
Linfopenia: menor de 1500/mm ³ en dos o más determinaciones			
Trombocitopenia: menos de 100 000/mm ³ en la ausencia de drogas causales			
Alteraciones inmunológicas			
Niveles sericos anormales de anticuerpos anticardiolipinas tipo IgM o IgG			
Prueba positiva para anticuagulante lupico por el método estandarizado			
Anti-DNA: anticuerpos contra DNA nativo en títulos anormales			
Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm			
Prueba serológica para sífilis falso positivo por lo menos durante seis meses confirmada con la inmovilización del treponema pallidum o por la prueba de absorción de anticuerpos treponea fluorescente			
Anticuerpos antinucleares: Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o en pruebas equivalentes en cualquier periodo de tiempo, en ausencia de drogas causales			
Hipocomplementemia: Niveles sericos de CH50 menores de 150			
Alopecia: Pérdida rápida de una gran cantidad de pelo del cuero cabelludo, referida por el paciente u observación por el médico			

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	TIEMPO
Preparación del protocolo	Marzo a Julio 2003
Presentación del protocolo al comité de investigación	Septiembre 2003 Marzo 2004
Recolección de datos	Julio 2004
Captura de datos	Julio 2004
Finalización de tesis	Julio 2004

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TABLAS

Tabla 1. Criterios Preliminares para la Clasificación de LES

Eritema facial (Rash en mariposa)	Eritema difuso, plano o elevado sobre las eminencias malares y/o en el puente nasal, puede ser unilateral
Lupus Discoide	Parches eritematosos elevados con descamación keratítica y obstrucción folicular; pudiendo existir atrofia en lesiones antiguas; puede estar presente en cualquier parte del cuerpo
Fenómeno de Raynaud	Requiere cambio de color de por lo menos dos fases, referida por la historia del paciente u observación por el médico
Alopecia	Pérdida rápida de una gran cantidad de pelo del cuero cabelludo, referida por el paciente u observación por el médico
Fotosensibilidad	Reacción de la piel inusual posterior a la exposición al sol, referida por la historia del paciente o por observación de médico
Úlceras orales o nasofaríngeas	
Artritis sin deformidad	Que involucre a una o más articulaciones periféricas en ausencia de deformidad, dolor a la movilización, flogosis y edema del tejido blando peri articular de articulaciones periféricas incluyendo pies, tobillos, rodillas, caderas, hombros, codos, muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, interalángicas distales y articulaciones temporomandibulares
Células de LE	Dos o más células clásicas de LE vistas en una o más ocasiones, usando un método aceptado y publicado
Prueba serológicas para sífilis falsa positiva crónica	Tiene que estar presente por lo menos 6 meses y confirmada con inmunización del treponema pallidum o prueba de Reiter
Proteinuria difusa	Más de 3.5 g/dl
Células urinarias en casco	Pueden ser células rojas, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtas
Uno o más de los siguientes	Pleuritis, historia de dolor pleurítico o frote pleural, evidencia radiográfica de engrosamiento pleural y líquido y/o pericarditis documentado por electrocardiograma o frote
Uno o más de los siguientes	Psicosis y/o convulsiones referido por el paciente o por observación del médico en ausencia de uremia o fármacos predisponentes
Uno o más de los siguientes	Anemia hemolítica, leucopenia con recuento de leucocitos menos de 4000/mL n dos o más ocasiones y/o trombocitopenia con conteo de plaquetas menos de 100000/ml

El Comité de la ARA propuso que una persona tenía LES si cuatro o más de estas manifestaciones estaban presentes en forma seriada o simultáneamente durante cualquier periodo de la observación.

De Cohen S, Reynolds WE, Franklin EC y cols. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull Rheum Dis 1971;21:643-648

Tabla 2 COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA.
Criterios para la clasificación de LES revisados en 1982

CRITERIOS	DEFINICION
Rash malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencia malar, respetando pliegues nasolabiales
Rash discoide	Placas elevadas eritematosas con cicatriz queratósica adherente, crecimiento folicular, en lesión crónica puede haber cicatriz atrófica
Fotosensibilidad	Rash en piel como resultado de reacción inusual al sol o por historia del paciente u observación del médico
Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas usualmente no dolorosas observadas por el médico
Artritis	Artritis no erosiva de dos o más articulaciones, caracterizadas por dolor, inflamación o derrame
Serositis	Pleuritis: Historia convincente de dolor pleurítico ó frote escuchado por el médico o evidencia de derrame pleural ó Pericarditis: Documentada por ECG ó frote escuchado por el médico ó evidencia de derrame pericardio
Daño renal	Proteinuria persistente: Más de 0.5 gramos al día o mas de tres cruces si no se realiza cuantificación ó Células en casco: Pueden ser glóbulos rojos, hemoglobina, granulares tubulares o mixtos
Alteraciones Neurológicas	Convulsiones: en ausencia de drogas causales o alteración metabólica conocida como uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico ó Psicosis: en ausencia de drogas causales ó desarreglo metabólico conocido como uremia, cetoacidosis ó desequilibrio electrolítico
Alteraciones hematológicas	Anemia hemolítica: Con reticulocitosis ó Leucopenia: Menos de 4000/mm ³ en dos o más determinaciones ó Linfopenia: menor de 1500/mm ³ en dos o más determinaciones ó Trombocitopenia: menos de 100 000/mm ³ en la ausencia de drogas causales
Alteraciones inmunológicas	Preparación de células LE positivas ó Anti-DNA: anticuerpos contra DNA nativo en títulos anormales ó Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm ó Prueba serológica para sífilis falso positivo por lo menos durante seis meses confirmada con la inmovilización del <i>treponema pallidum</i> o por la prueba de absorción de anticuerpos treponea fluorescente
Anticuerpos Antinucleares	Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o en pruebas equivalentes en cualquier periodo de tiempo, en ausencia de drogas causales

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7

Tabla 3. Características Clínicas del LES

SISTEMA	SINTOMA
Constitucional	Fatiga, fiebre (en ausencia de infección) pérdida de peso
Músculo esquelético	Artritis, artralgias, miositis
Piel	Rash en alas de mariposa, fotosensibilidad, lesiones en membranas mucosas, púrpura, alopecia, fenómeno de Raynaud, urticaria, vasculitis
Gastrointestinal	Nausea, vómito y dolor abdominal
Pulmonar	Pleuritis, hipertensión pulmonar, derrame pleural
Cardiovascular	Pleuritis, endocarditis y miocarditis
Renal	Hematuria, proteinuria, células en casco, síndrome nefrótico
Reticulo endotelial	Linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia
Hematológica	Anemia, trombocitopenia, leucopenia
Neuropsiquiatría	Psicosis, crisis convulsivas, síndromes cerebrales orgánicos, neuropatías craneales, neuropatías periféricas, mielitis transversal

Louis, Patrick J. Fernandez, Rui. Review of systemic lupus erythematosus. Oral Surgery, Oral medicine, oral pathology, oral radiology & Endodontics. May 2001;91(5):512-516

Tabla 4 Alteraciones inmunológicas de los Criterios para la clasificación de LES en 1982 y los criterios modificados en 1997
Criterios 1982

- a) Preparación de células LE positivas ó
- b) Anti-DNA: anticuerpos contra DNA nativo en títulos anormales ó
- c) Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm ó
- d) Prueba serológica para sífilis falso positivo por lo menos durante seis meses confirmada con la inmovilización del treponema pallidum o por la prueba de absorción de anticuerpos treponea fluorescente

Criterios 1997

- 1.- Se quitaron a las células LE positivas
- 2.- Se agregó Anticuerpos antifosfolípidos positivos a) Niveles séricos anormales de anticuerpos anticardiolipinas tipo IgM o IgG, b) Prueba positiva para anticuagulante lúpico por el método estandarizado, c) Prueba falsa positiva para sífilis.

Marie Feletar y cols. Arthritis & Rheumatism. 2003, 48(7):2067-2073

Tabla 5. Análisis bivariado de riesgos

Factor	LES + (%)	LES - (%)	OR IC 95%	P
Género femenino	81.3	83.3	.87(.27 a 2.8)	.817
Rash malar	57.9	16.7	6.9(2.2 a 21.5)	.0001
Rash discoide	10.3	0	1.2(1.1 a 1.3)	.101
Fotosensibilidad	29.0	12.5	2.8(.8 a 10.2)	.096
Úlceras orales	33.6	33.3	1.0 (.4 a 2.5)	.997
Artritis	51.4	25.0	3.1 (1.1 a 8.6)	.019
Pleuritis	4.7	4.2	1.2 (.12 a 10.1)	.915
Pericarditis	12.3	0	1.2 (1.1 a 1.3)	.071
Proteinuria	26.2	12.5	2.5 (.7 a 8.9)	.154
Cilinduria	43.0	20.8	2.8 (.99 a 8.2)	.044
Convulsiones	8.4	8.3	1.0 (.20 a 5.0)	.990
Psicosis	15.0	12.5	1.2 (.32 a 4.6)	.758
Anemia	46.7	25.0	2.6 (.96 a 7.1)	.052
Leucopenia	30.8	29.2	1.0 (.41 a 2.8)	.872
Linfopenia	43.0	25.0	2.2 (.83 a 6.1)	.104
Trombocitopenia	18.7	20.8	.87 (.29 a 2.6)	.809
Anticardiolipinas	60.6	18.8	6.6 (1.7 a 25.4)	.002
antiB2glicoproteinas	28.6	0	1.6 (1.2 a 2.0)	.021
Anticoagulante lúpico	27.3	100	.75 (.42 a 1.3)	.140
Anti - DNAn	54.8	0	1.2 (1.1. a 1.4)	.0001
Anti - Sm	33.3	0	1.2 (1.0 a 1.3)	.030
VDRL falso +	50.0	50.0	1.0 (.02 a 50)	1.000
ANA	96.3	52.2	23.0 (6.5 a 85.8)	.0001
Hipocomplementemia	84.1	20.8	20.1 (6.6 a 61.2)	.0001
Alopecia	21.6	22.7	.93 (.31 a 2.8)	.905

Tabla 6. Análisis Multivariado de Riesgos

Factor	B	SE para B	Wald	p	OR	IC 95% OR
Rash malar	1.77	.83	4.5	.03	5.89	1.2 a 30.2
Rash discoidal	8.32	41.3	.04	.84	4106.4	0 a 5.9 ³⁸
Artritis	2.26	.93	5.9	.01	9.59	1.6 a 59
Abs anti-nucleares	3,07	.95	10.4	.001	21.6	3.3 a 140
Hipocomplementemia	2.75	.77	12.8	.0001	15.7	3.5 a 72
Constante	-32.66	82.6	.15			

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Wallace D. J. Dubois. Lupus Eritematosus. 6ta. Edición. 2002:19-22
- 2.- Siegel M, Lee. ML. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:1-5
- 3.- Bolaños RR. Lupus eritematoso sistémico experiencia de 9 años en el Instituto Nacional de Pediatría, (tesis). México, Distrito Federal: Facultad de Medicina. UNAM.; 1982.
- 4.- Arnaud VR. Lupus eritematoso sistémico en varones del grupo de edad pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría, (tesis). México, Distrito Federal: Facultad de Medicina. UNAM.; 1992.
- 5.- Blancas G., Descripción de la sobrevida en niños con Lupus Eritematoso Sistémico de 5 y 10 años de evolución atendidos en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría, (tesis). México, Distrito Federal: Facultad de Medicina. UNAM.; 2001.
- 6.- Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21:643-648.
- 7.- Eng M. Tan, Alan S. Cohen, James F. Fries y cols. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. November 1982. *Arthritis and Rheumatism*;25(11):1271-1277.
- 8.- Hochberg MC, for the Diagnostic and therapeutic Criteria Committee of the American College of rheumatology. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- 9.- Louis, Patrick J. Fernandez, Rui. Review of systemic lupus erythematosus. *Oral Surgery, Oral medicine, oral pathology, oral radiology & Endodontics*. May 2001;91(5):512-516.
- 10.- Peter H. Schur, Lloyd Klickstein. Complement and systemic lupus erythematosus. En: Dubois Lupus Erythematosus. D.J. Wallace. Sexta edición. Lippincott Williams & Wilkins. 243-259.
- 11.- Stamatis-Nick C, Liosis and Toskos GC. Systemic Lupus Erythematosus. In: Toskos GC, editors. Principles of Molecular Rheumatology. 1 ed. Totowa, New Jersey; Humana Press; 2000. p. 311-23.
- 12.- Molina H. Complement and immunity Rheumatic Diseases Clinics of North America. February 2002. 30 (1);
- 13.- Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al.: Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000, 76:227-324.

- 14.- Wen L, Atkinson JP, Giclas PC, Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. April 2004, 113(4)
- 15.- Robson MG, Terence Cook H, Botto M, et al.: Accelerated nephrotoxic nephritis is exacerbated in C1q-deficient mice. *J Immunol* 2001, 166:6820–6828. This study demonstrates the protective role of C1q in immune complex–induced glomerulonephritis.
- 16.- Navratil JS, Sabatine JM, Aheam JM, Apoptosis and immune responses to self. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. February 2004, 30(1)
- 17.- Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al.: Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000, 76:227–324.
- 18.- Einav S, Pozdnyakova OO, Ma M, et al.: Complement C4 is protective for lupus independent of C3. *J Immunol* 2002, 168:1036–1041. This study shows the protective effect of C4 but not C3 in a mouse model of lupus.
- 19.- Update on complement in the patogenesis of systemic lupus erythematosus. (Systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome) Molina H, 2002. 14(5):492-497.
- 20.-Horak P, Scudla V, hermanova Z, Pospisil Z, Faltynek L, Bidikova M, Kusa L.
Clinical utility of selected activity markers in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*. 2001, 20(5):337-344.
- 21.- Lloyd W, Schur PH. Immune complex, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 1981, 60(3): 208-17.
- 22.- Manzi S, Rairie JE, Carpenter A B, Nelly RH, Jagarlapudi SP, Sereika SM, Medsger TS, Ramsey-Goldman R. Sensitivity and Specificity of Plasma and urine Complement Split products as Indicators of lupus Disease Activity. *Arthritis & Rheumatism* 1996, 39(7);1178-1188.
- 23.- Spronk PE, Limburg PC, kallenberg CG. Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995 Apr; 4(2):86-95.