

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**ASOCIACIÓN ENTRE ANTICUERPOS CONTRA  
PÉPTIDOS CITRULINADOS  
Y FACTOR REUMATOIDE EN PACIENTES CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**  
**DRA. ERIKA KARINA TENORIO AGUIRRE**  
Residente de 4° año,  
Curso de especialización de Medicina Interna

**TUTOR DE TESIS**

Dra. Maria del Carmen Navarro González  
Subdirectora de investigación clínica. INER

Dr. Ricardo Ortiz García  
Reumatólogo adscrito a la división de Medicina Interna del  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA.



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.

## AUTORIZACIONES

---

**Dr. Francisco Javier Rodríguez Suárez**  
Director de Enseñanza  
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, SSA.

---

**Dr. Simón Kawa Karasik**  
Director de Investigación  
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, SSA.

---

**Dra. Rita Valenzuela Romero**  
Jefa de División de Enseñanza de Pregrado y Posgrado  
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, SSA.

---

**Dr. Rogelio Zacarías Castillo**  
Jefe de División de Medicina Interna. Profesor titular del curso  
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, SSA.

---

**Dra. Maria del Carmen Navarro González**  
Tutora de Tesis  
Subdirectora de investigación clínica. INER

---

**Dr. Ricardo Ortiz García**  
Tutor de Tesis  
Reumatólogo adscrito a la división de Medicina Interna  
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, SSA.

## **ASOCIADOS.**

### **Dr. Rogelio Zacarías Castillo**

Jefe de División de Medicina Interna. Profesor titular del curso  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA.

### **Dra. Angélica Mandujano Sánchez**

Residente de 2o año de Medicina Interna

### **QFB José Luis Bañales**

Laboratorio de Biología Molecular. INER

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi madre y a mi hermana por su apoyo incondicional durante el desarrollo de esta maravillosa profesión.

A mi padre que, aunque ya no está conmigo, su ejemplo siempre me acompaña.

A Israel, por su apoyo y compañía en todo momento.

A los profesores, compañeros y amigos que han confiado en mí y me han orientado y apoyado profesionalmente y como persona.

A los pacientes, que impulsan día a día mi superación profesional.

## **INDICE**

## **Página**

ANTECEDENTES.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVOS.....	11
HIPOTESIS.....	11
MATERIAL Y METODO.....	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	22
CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	24
ANEXOS.....	25

## ANTECEDENTES

El *Lupus Eritematoso Sistémico (LES)* es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, de etiología incierta que cursa con diversas manifestaciones clínicas y se caracteriza por la pérdida de tolerancia inmunológica y producción de autoanticuerpos dirigidos contra diversas estructuras celulares y extracelulares, se encuentran involucrados en la patogénesis los linfocitos T y B; otros elementos que contribuyen a la expresión de la enfermedad son las proteínas del complemento y el polimorfismo genético en los receptores Fc de las inmunoglobulinas. Tiene mayor presentación en mujeres que en hombres hasta en 10:1 casos, predomina en la 4ª década de la vida y la prevalencia estimada en EU es de 40 casos por 100 000 habitantes. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y de laboratorio según el Colegio Americano de Reumatología (ACR), determinados por su alta sensibilidad y especificidad (1,2). Son 11 los criterios de clasificación mencionados en la tabla 1 (3).

**Tabla 1. Criterios de Clasificación para LES**

Criterio	Descripción
1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las superficies malares con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos.
2. Lupus discoide	Placas eritematosas, elevadas, descamativas con tapones foliculares; pueden aparecer cicatrices atróficas en lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea como consecuencia de una reacción poco común a la luz solar referido por el paciente u observado por el médico
4. Ulceras orales	Ulceración en la cavidad oral o nasofaringea, generalmente indoloras
5. Artritis	No erosiva, que afecta 2 o más articulaciones periféricas, caracterizadas por hipersensibilidad, inflamación o derrame
6. Serositis	a) Pleuritis b) Pericarditis
7. Renal	a) Proteinuria >0.5g/24 hrs. o >3+ en una muestra de orina al azar b) Cilindros celulares; pueden ser eritrocitarios, tubulares, granulosos o mixtos
8. Neurológico	a) Crisis convulsivas: en ausencia de infección, alteración metabólica, medicamentos o desequilibrio hidroelectrolítico b) Psicosis: en ausencia de drogas causales o deterioro metabólico conocido
9. Hematológico	a) Anemia hemolítica, con reticulocitosis b) leucopenia <4000 células /mm <sup>3</sup> en 2 o más ocasiones c) Linfopenia < 1500 células /mm <sup>3</sup> en 2 o más ocasiones d) Trombocitopenia <100 000 /mm <sup>3</sup> en ausencia de drogas asociadas
10. Inmunológico	Células LE positivas, anticuerpos anti-DNA, anti-Sm o antifosfolípidos, Falso positivo para VDRL
11. Anticuerpos antinucleares	Título anormal en ausencia de consumo de drogas asociadas a lupus inducido por drogas
Cuatro o más criterios:	96% de sensibilidad y 96% de especificidad

Sin embargo, en muchas ocasiones estos criterios limitan el diagnóstico de LES temprano, ya que no se contemplan entre los mismos la fiebre, alopecia, astenia y fenómeno de Reynaud que son frecuentes pero considerados como datos inespecíficos en esta enfermedad. La artropatía puede presentarse hasta en el 60% de los pacientes con LES, siendo las principales manifestaciones rigidez, dolor e inflamación (1,2). Con frecuencia la artritis es poliarticular, simétrica, afecta grandes y pequeñas articulaciones, recurrente y llega a ser deformante por lesión a nivel tendinoso hasta en el 5%. Es por ello que algunos pacientes con diagnóstico de



LES son confundidos en un inicio con el diagnóstico de Artritis Reumatoide. Esta enfermedad cursa con exacerbaciones y remisiones, por ello el pronóstico es variable. El grado de actividad de la enfermedad durante las exacerbaciones puede determinarse por medio de datos clínicos y de laboratorio específicos a los que se les denomina índices de actividad, entre ellos se encuentra el índice de MEX-SLEDAI, un instrumento validado para medir actividad en pacientes mexicanos con LES. Entre las principales causas de muerte en este grupo de pacientes se encuentran las infecciones (agravadas también por el uso de inmunosupresores), actividad de la enfermedad y complicaciones por nefropatía lúpica.

El *Factor Reumatoide (FR)* es un grupo de autoanticuerpos (IgM, IgA e IgG) dirigidos contra la porción Fc de las IgG formando finalmente complejos inmunes. Dicho FR se ha determinado en pacientes con LES, encontrándose con una frecuencia de 30% en la mayor parte de las series. Aunque es un marcador sérico inespecífico, algunos reportes sugieren que su presencia en LES se asocia con la aparición de rash en piel, Síndrome de Sicca, hipergammaglobulinemia, títulos elevados de anticuerpos antinucleares, anemia, fenómeno de Reynaud e incremento de los parámetros de actividad inflamatoria (leucopenia y velocidad de sedimentación globular elevada), otros más concluyen que tiene un papel protector para nefritis lúpica y que se le asociado a una evolución "benigna" de la enfermedad (4, 5).

La *Artritis Reumatoide (AR)* es una enfermedad inflamatoria crónica que compromete principalmente las articulaciones diartrodiales en forma simétrica, cursa con remisiones y exacerbaciones. Sus manifestaciones clínicas varían desde formas leves hasta formas destructivas y con afección sistémica. Es más frecuente en mujeres que en hombres, en una relación 3:1. Predomina entre la 4ª y 5ª década de la vida. Alrededor del 1 al 2% de la población mundial padece esta enfermedad. La mayoría de los pacientes comienzan con síntomas inespecíficos como fatiga, anorexia, pérdida de peso, malestar general y rigidez articular generalizada, posteriormente se afectan las articulaciones pequeñas de muñecas, manos, rodillas y tobillos (6).

La determinación del FR es positiva en el 80% de los pacientes con esta enfermedad, sin embargo, aunque es un criterio de clasificación para el diagnóstico de AR (según el ACR), carece de especificidad, ya que también puede resultar positivo en otras enfermedades reumatológicas, infecciones, neoplasias y hasta en 5% de individuos sanos, sobre todo mayores de 60 años (7,8). Se le ha asociado también con mal pronóstico de la enfermedad. Su diagnóstico y tratamiento temprano son necesarios para mantener a la enfermedad bajo control.

En los últimos años se ha reportado la asociación de varios autoanticuerpos con la AR, entre ellos se mencionan los anticuerpos antinucleares (ANA), anti RA-33, anticuerpos contra el factor perinuclear (AFP), anticuerpos antiqueratina (AKA) y anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (Anti-PCC) (7).

En 1964 Nienhuis y Mandena describieron algunos anticuerpos que marcaban selectivamente los gránulos de queratohialina, a lo que denominaron AFP; esta técnica se llevó a cabo mediante inmunofluorescencia indirecta, empleando células de la mucosa bucal. Este marcador tiene una sensibilidad alrededor de 49-91%, con una especificidad de 73-99%, al parecer es predictor de erosiones en la evolución de la enfermedad, sin embargo la técnica para determinarlo es compleja. En 1974 Young y col. describieron los AKA en pacientes con AR, una especificidad mayor del 88%, sin embargo la sensibilidad era baja (35 a 59%). Los Anti-PCC tienen una sensibilidad variable (56-76%) y una especificidad muy alta (92-98%) para el diagnóstico de AR, de la cual carecen otros métodos diagnósticos, y se cree que están altamente relacionados con la fisiopatología de esta enfermedad y de acuerdo a diversos estudios se encuentran presentes en un 60 a 75% de los pacientes con AR (8,9,13).

La *citrulina* es un aminoácido no nativo que se obtiene por modificación post-traducciona de los residuos de arginina (aminoácido básico, cargado positivamente, esencial y porta un grupo guanido en su cadena lateral) (10). La citrulinación (o deiminación) se refiere a la conversión de residuos de arginina de las proteínas en citrulina, vía la hidrolización de un grupo guanido de arginina, obteniendo así, un grupo ureido y amonio libre (11). La enzima responsable de la deiminación de la arginina es la *peptidil arginin deiminasa (PAD)*, que requiere de altas concentraciones de calcio para llevar a cabo su función y es regulada hormonalmente. En el humano se han aislado varios tipos: PAD I, se detecta en la epidermis; PAD II, en glándulas sudoríparas y músculo; PAD III, en folículos pilosos; PAD IV, en varios tipos de células sanguíneas (10, 11,12). Los tipos II y IV también se expresan en la epidermis, estómago, músculo esquelético, ovario y útero, además, se expresan en tejido sinovial en pacientes con AR. Entre las proteínas sometidas a deiminación y que contienen residuos de citrulina, se encuentran la vimentina, proteína básica de mielina, fibrina, trichialina y filagrina (12).

Algunos eventos biológicos como la inflamación, apoptosis y trauma, se asocian con citrulinación postraducciona. El papel fisiológico de la citrulinación es incierto y sólo se puede afirmar que la citrulinación produce cambios conformacionales en las proteínas, lo cual disminuye la tolerancia inmunológica (10).

En 1995, Sebbag y col. demostraron que los anticuerpos AFP y los AKA compartían determinantes antigénicos y que estaban dirigidos contra una proteína relacionada con la filagrina y la profilagrina humanas (proteína extraída de la epidermis), por lo que fueron denominados anticuerpos antifilagrina (AFA) (13). En 1998, Schellekens y col. comprobaron que los autoanticuerpos se dirigían sólo contra ciertos fragmentos citrulinados de esta molécula, y comprobaron que la citrulinización era necesaria para que las moléculas de filagrina fueran reconocidas por los autoanticuerpos específicos de la AR. Schellekens, van Jaarsveld y col. desarrollaron un primer estudio con la técnica de radioinmunoanálisis (ELISA) utilizando fragmentos citrulinados de filagrina, con el que obtuvieron una sensibilidad del 76% para la AR, con una especificidad del 96%. Más tarde, este mismo grupo de investigadores consiguió el ciclado de algunos de los péptidos citrulinados, y desarrollaron una prueba de ELISA con péptidos cíclicos que mejoraban la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la AR. Con ello, los anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (anti-PCC) son los autoanticuerpos más específicos de la AR (7,13).

En diversos estudios se ha visto que existe una asociación en los pacientes con FR positivo y la presencia de anti-PCC, y una tercera parte de los pacientes con FR negativo, tiene anti-PCC positivos (13). Los anti-PCC son considerados marcadores diagnósticos y en especial pronósticos de la artritis temprana, ya que el curso de la enfermedad es más grave y desarrollan mayor daño articular si se encuentran presentes; y su especificidad aumenta si además se determina FR, en especial IgM; tienen alto valor predictivo y pueden detectarse varios años antes de iniciar las manifestaciones clínicas de AR o en estadios tempranos de la enfermedad hasta en el 79% de los pacientes (7, 8,14).

Sin embargo, los Anti-PCC también se han encontrado en otras enfermedades reumatológicas como LES, Síndrome de Sjögren, vasculitis y osteoartritis (15).

Se ha visto que los anti-PCC tienen una elevada especificidad para el diagnóstico de AR, incluso su presencia se ha documentado previo a la aparición de datos clínicos.

Sauerland y col. en una cohorte de 700 pacientes con diversas enfermedades reumatológicas, determinaron FR y anticuerpos A-PCC; de los pacientes con LES 18.3% presentaron FR positivo y 12.7% anti-CCP positivo (15).

Hoffman y col. investigaron la presencia de FR y 3 diferentes anticuerpos contra péptidos citrulinados (anti-PCC, anti pep A y anti pep B) en pacientes con LES, encontrando la presencia de anti-PCC en 11/201 pacientes, anti pep A en 3 pacientes y anti pep B en 5 pacientes, así como FR en 26 pacientes, dentro de las consideraciones clínicas 6/10 pacientes cumplían además criterios para AR y 3/7 con erosiones radiográficas, por lo que sugieren que los Anti-PCC no excluyen el diagnóstico de LES y que su presencia podría predisponer a una artritis similar a la AR (5,16).

Nissinen y col. determinaron la presencia de la PAD en pacientes con AR, LES y Síndrome de Sjögren, encontrándose presentes en 88, 44 y 84% respectivamente (12). Sin embargo son pocos los reportes que existen acerca de la presencia de anti-PCC en LES, sin quedar claro aun el significado clínico o su presencia en la enfermedad.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe *asociación* entre la presencia de anticuerpos contra péptidos citrulinados y la positividad del factor reumatoide en pacientes con LES activo?

## OBJETIVOS

### *General*

1. Determinar la *asociación* de anticuerpos contra péptidos citrulinados en pacientes con LES activo y factor reumatoide positivo y negativo.

### *Específicos*

1.- Comparar la frecuencia de anticuerpos contra péptidos citrulinados en los pacientes con LES activo y Factor Reumatoide positivo vs. Factor Reumatoide negativo

2. Determinar si existe daño articular en pacientes con LES que tengan anticuerpos contra péptidos citrulinados

## HIPÓTESIS.

Si el FR positivo es un marcador de AR (para diagnóstico y actividad) y ésta entidad se asocia específicamente a anticuerpos contra péptidos citrulinados, entonces los pacientes con LES activo y FR positivo deben tener *asociación* con anticuerpos contra péptidos citrulinados.

## JUSTIFICACIÓN

Existen pocos estudios de determinación de anticuerpos contra péptidos citrulinados en pacientes con LES, además de que no se ha determinado plenamente su asociación con datos clínicos, serológicos y/o radiológicos en estos pacientes.

En estudios preliminares se plantea la duda de la presencia de datos articulares semejantes a AR en pacientes con LES y anticuerpos contra péptidos citrulinados.

Es probable que los pacientes con LES, FR positivo y anticuerpos contra péptidos citrulinados manifiesten datos articulares en forma predominante a los demás datos de LES.

## **MATERIAL Y MÉTODO.**

Se realizó un estudio comparativo, abierto, observacional, prolectivo y transversal.

Se estudiaron pacientes, vistos en la consulta externa de Reumatología y Medicina Interna, del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" quienes cumplieron con criterios de clasificación de LES de acuerdo al ACR y que contaban con determinación de FR en el expediente. Estos aceptaron su participación a través de la firma del consentimiento informado.

Se realizó un estudio comparativo con 2 grupos de pacientes de 20 integrantes cada uno esperando encontrar una diferencia entre ambos grupos del 45%, con un rango de variación de ambos casos del 5%, nivel alfa de .05 y potencia de la prueba de .8.

### *Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:*

Los casos fueron asignados en forma secuencial y de acuerdo a la positividad o negatividad del FR, el cual era un parámetro ya determinado previamente como parte del estudio de pacientes con el diagnóstico de LES.

### *Características de los grupos:*

Se formaron 2 grupos, el primero estuvo constituido por pacientes con diagnóstico de LES y determinación negativa de FR. El segundo fue constituido por pacientes con diagnóstico de LES y determinación positiva de FR. Ambos grupos fueron subdivididos de acuerdo a la presencia o ausencia de actividad de LES (determinada por el Índice de actividad MEX-SLEDAI).

## **Criterios de selección:**

### *Los criterios de Inclusión fueron:*

1. Pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR,
2. Edad 17 a 60 años
3. Expediente clínico completo
4. Determinación de FR
5. Aceptación de participar en el estudio a través de la firma del consentimiento informado. En casos de 17 años de edad, al ser estos considerados legalmente menores de edad, también se obtuvo consentimiento informado del padre, madre o tutor y del menor.

### *Los criterios de exclusión fueron:*

1. Pacientes con diagnóstico de LES de inicio juvenil (Diagnóstico entre 0 y 16 años de edad)
2. Pacientes mayores de 60 años de edad (por aumento en la positividad del FR de manera "normal" en población de esta edad y mayor)

### *Los criterios de eliminación fueron:*

1. Pacientes cuya muestra no fue bien procesada
2. Pacientes los cuales a pesar de firma de consentimiento informado decidieron salir del estudio
3. Aquellos en los cuales no se pudo determinar actividad de LES

## Variables del estudio

Independientes. <b>(CAUSA)</b>		Dependientes. <b>(EFECTO)</b>	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Cuantitativa continua	Medición de anti-PCC	Cuantitativa continua
Sexo	Dicotómica (masculino/femenino)		
Tiempo de evolución de LES	Cuantitativa continua		
FR	Dicotómica (positivo/negativo)		
Clasificación de la actividad de LES (MEX-SLEDAI)	Dicotómica (activo/inactivo)		
Manifestaciones articulares	Dicotómica (presente/ausente)		
Tipo de daño articular	Nominal (Artralgias, flogosis, engrosamiento, deformidad, erosión)		
Anticuerpos para LES	Dicotómica (positivos/negativos) Cuantitativa continua		

## Descripción de procedimientos.

Se revisaron los expedientes clínicos para verificar el diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR y la determinación del FR en pacientes que acudieron a la consulta externa de los servicios de Reumatología y Medicina Interna, en el periodo comprendido de marzo a septiembre del 2006. Al corroborar expediente completo, se les proporcionaba a los pacientes una breve explicación verbal del estudio y se le solicitaba la firma del consentimiento informado (Anexo 1).

A los pacientes que decidían aceptar, se les realizaba medición de actividad de LES por medio del cuestionario de MEX-SLEDAI, considerando LES inactivo un valor menor o igual a 4 puntos y LES activo con 5 puntos o más (17). (Anexo 2).

Se documentó la presencia o ausencia de manifestaciones articulares por descripción clínica y radiográfica (artralgias, flogosis, engrosamiento, deformidad, erosiones). Se tomó una muestra de sangre por venopunción a través de técnicas convencionales, con estricta asepsia y antisepsia. Se obtuvieron 6 cc. de sangre y la muestra fue centrifugada de inmediato para obtener el suero

necesario para el estudio y fueron almacenadas en el laboratorio de Biología Molecular para su conservación (entre +2 y +8°C) y procesamiento para determinación de anti-PCC.

### ***Detección de anti-PCC por ELISA***

Para la detección de anti-PCC por ELISA se utilizó un kit comercial (Euroimmun, Medizinische Labordiagnostika AG con el número EA 1505-1208 G); esta prueba determinó la presencia de autoanticuerpos de tipo IgG contra PCC en un ensayo in vitro que constaba de 3 pasos.

#### *Primer paso: Incubación simple.*

El suero del paciente fue diluido 1:100 con solución buffer (contiene colorante rojo, a concentración 5x). 100 µl de esta dilución fueron incubados por 60 minutos a temperatura ambiente (18 a 25°C) en los pozos de la placa que contenía PCC. Posteriormente se realizaron 3 enjuagues con solución Buffer para lavar (concentración 16X)

#### *Segundo paso: Incubación conjugada.*

Se agregó a los pozos de la placa 100 µl de enzima conjugada (fosfatasa alcalina unida a IgG antihumana (monoclonal, de ratón, con colorante azul) y se incubó por 30 min. a temperatura ambiente (18 a 25°C), después de ello se realizaron 3 lavados con la solución buffer ya descrita.

#### *Tercer paso: Reacción final*

Después del lavado se agregaron 100 µl de solución sustrato (p-nitrofenil fosfato) en cada pozo de la placa y se incubaron por 30 min. a temperatura ambiente (18 a 25°C).

Para concluir la reacción se añadieron 100µl de solución final (1 M NaOH).

#### *Medición:*

La medición fotométrica de la intensidad del color fue hecha a una longitud de onda de 405 nm. y 620 nm. Se realizó el cálculo cuantitativo de los resultados en el cual el valor de corte fue de 5 unidades relativas/ml (UR/ml), por lo que se tomó la prueba como positiva si el paciente tenía más de 5 UR/ml.

En cuanto al FR éste fue solicitado como parte del estudio de todo paciente con LES, por lo que su determinación se realizó en el laboratorio de Inmunología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” con técnica de Nefelometría cinética.

Anexo 3. Diagrama de flujo de la descripción de procedimientos.

Anexo 4. Hoja de captura de datos.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Por tener dos o más muestras, se utilizaron estadística inferencial. Para los parámetros principales empleamos para Escala nominal la Prueba de Chi cuadrada, prueba de t, prueba de Wilcoxon y Razón de Momios como medidas de asociación.



## RESULTADOS.

El total de la población de estudio fue de 44 pacientes con diagnóstico de LES, de los cuales se excluyeron 4 debido a mal procesamiento de la muestra. Se analizaron 40 casos, 37 (92.5%) del sexo femenino y 3 (7.5%) del sexo masculino (Fig. 1).

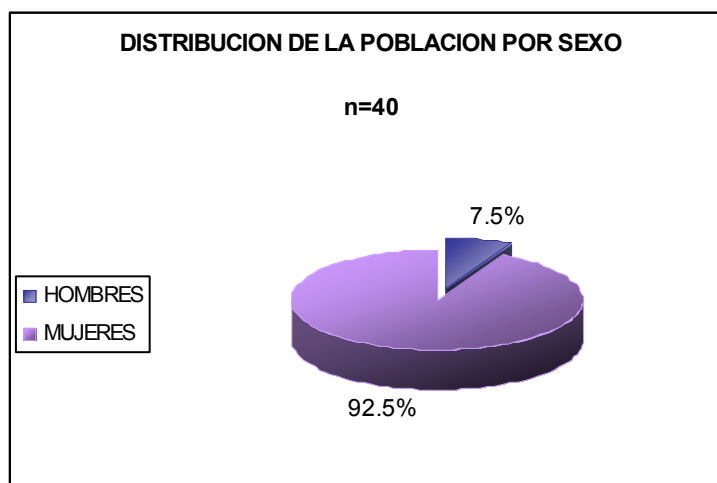


Figura 1.

Se dividió a la población en 2 grupos, el grupo 1 con 20 pacientes (50%) y FR (-) y el grupo 2 con 20 pacientes (50%) y FR (+). Las características demográficas y las variables estudiadas se enumeran en la tabla 1.

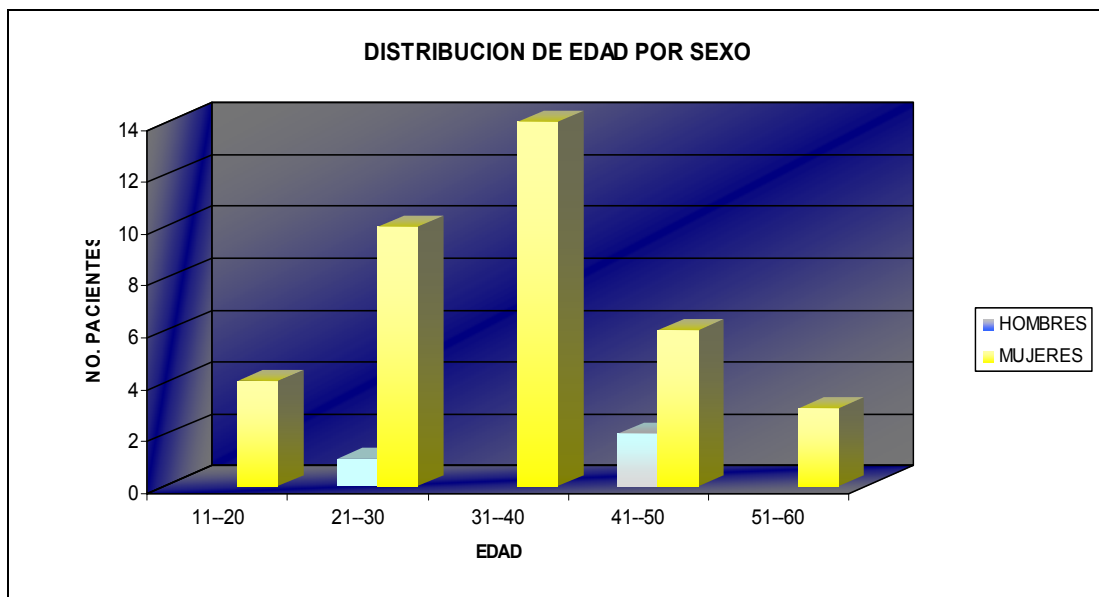
Tabla 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

<b>Parámetro</b>	<b>Población total n=40</b>	<b>Grupo 1 n=20</b>	<b>Grupo 2 n=20</b>
Sexo femenino	37	17	20
edad	34.4 ± 10.4	31.9 ± 10.82	36.9 ± 9.7
Tiempo de diagnóstico (meses)	55.4 ± 50.7	41.9 ± 40.5	68.9 ± 54.1
No. Criterios de clasificación	6.37 ± 1.35	6.55 ± 1.35	6.2 ± 1.15
ANA's (+)	36/40	18/20	18/20
Anti DNA (+)	21/40	9/20	12/20
Fenómeno Reynaud	13/40	6/20	7/20
Caída de cabello	32/40	15/20	17/20
MEX-SLEDAI (activo)	18/40	10/20	8/20
Manifestaciones articulares	37/40	18/20	19/20
Engrosamiento articular	10/40	4/20	6/20

En el *grupo 1*, 17 (85%) pacientes fueron mujeres y 3 (15%) fueron hombres. El rango de edad fue de 17 a 53 años, el promedio de 31.9 años y desviación estándar (DE) 10.82.

En el *grupo 2*, 20 (100%) pacientes fueron mujeres. El rango de edad fue de 23 a 58 años, el promedio de 36.9 años y DE 9.7.

La mayoría de los pacientes estudiados se encontraron entre la 3a y 4a década de la vida (Fig. 2).



**Figura 2.**

El tiempo de diagnóstico de LES en la población total presentó un rango de 1 a 156 meses con promedio de 55.4 meses y DE 50.7. El 32.5% de la población tenía 12 meses o menos de diagnóstico. En el *grupo 1*, se encontró un rango de 1 a 132 meses, con promedio de 41.9 meses. El *grupo 2*, un rango de 2 a 156 meses, con promedio de 68.9 meses.

El 77% de los pacientes estudiados contaba con 5 a 7 criterios de clasificación para el diagnóstico de LES, 1 (2.5%) paciente presentó 4 criterios. (Fig. 3).

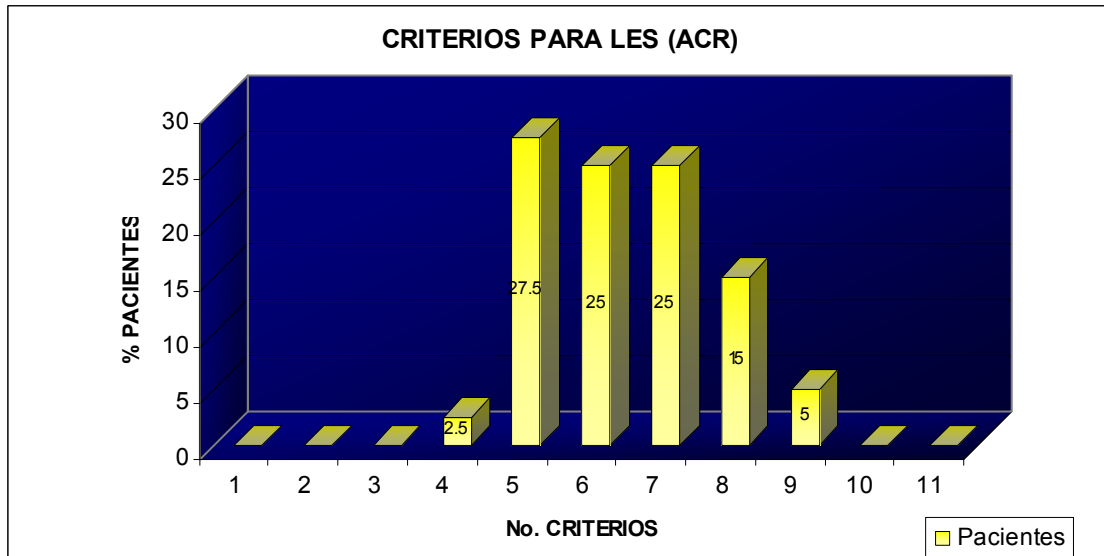


Figura 3.

Los ANA's estuvieron presentes en 36 (90%) pacientes y los anticuerpos anti-DNA en 21 (52.5%) pacientes. En 12 (30%) pacientes se encontraron anticuerpos antifosfolípidos. La caída de cabello estuvo presente en el 80% de los pacientes con LES.

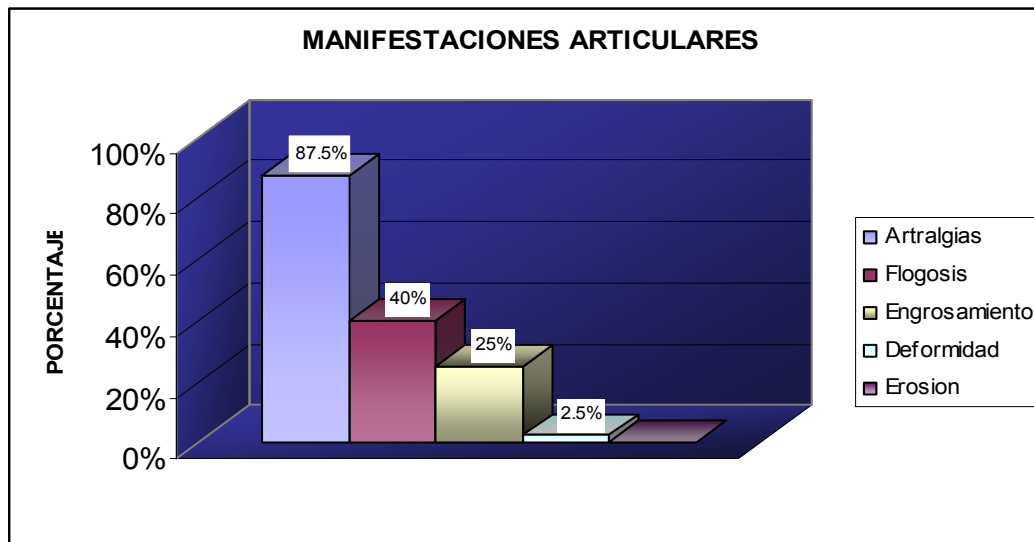
Los títulos de FR se encontraron en un rango de 34.6 a 1100 UR/ml, con promedio de 241.8 UR/ml.

Con respecto al índice de actividad MEX-SLEDAI, 18 (45%) de los pacientes se encontraba con actividad de la enfermedad al hacer la entrevista y tomar la muestra de sangre.

Las manifestaciones articulares estuvieron presentes en 37 (92.5%) de los pacientes, las articulaciones mayormente afectadas fueron las metacarpofalángicas en un 67.5% y las muñecas en el 65%. El 87.5% manifestó únicamente artralgias, el 40% flogosis y el 25% engrosamiento. (Tabla 2 y Fig. 4)

**Tabla 2. Manifestaciones Articulares**

<b>Característica</b>	<b>No. pacientes n=40</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Artralgias	35	87.5
Flogosis	16	40
Engrosamiento	10	25
Deformidad	1	2.5
Erosión	0	0



**Figura 4.**

Los anti-PCC se encontraron positivos en 7 (17.5%) pacientes, de los cuales 6 (85.7%) tuvieron titulación mayor a 100 UR/ml y 1 (14.3%) paciente tuvo 86 UR/ml, de ellos 1/20 (5%) pacientes pertenecía al *grupo 1* y 6/20 (30%) pacientes pertenecieron al *grupo 2*.

Todos los pacientes con anti-PCC (+) fueron del sexo femenino, con rango de edad de 23 a 46 años, promedio de 34 años y DE 6.82. El rango del tiempo de diagnóstico en meses fue de 8 a 156, con promedio de 59.42 y DE 54.7 (Tabla 3 y 4).

**Tabla 3. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES CON ANTI-PCC (+) Y ANTI-PCC (-)**

<b>Parámetro</b>	<b>Pacientes con anti PCC (+) n=7</b>	<b>Pacientes con anti PCC (-) n=33</b>	<b>Valor de p</b>
Sexo femenino	7	30	0.40
Edad	34.57±6.8	34.36±11.16	0.72
Tiempo de diagnóstico (meses)	59.4±54.7	54.5±50.6	0.58
Factor reumatoide (+)	6/7	14/33	0.03
No. Criterios de clasificación	5.4 ± 0.9	6.5±1.2	0.03
ANA's (+)	7/7	29/33	0.33
Anti DNA (+)	3/7	18/33	0.57
Fenómeno Reynaud	3/7	10/33	0.51
Caída de cabello	5/7	27/33	0.53
MEX-SLEDAI (activo)	2/7	16/33	0.33
Manifestaciones articulares	7/7	30/33	0.4
Engrosamiento articular	5/7	5/33	0.001

**Nota:** Para las variables continuas se utilizó como prueba de hipótesis Wilcoxon y para las variables binarias prueba de Ji Cuadrada

En la tabla No. 4 se describen las características clínicas y de laboratorio de mayor relevancia clínica y de laboratorio en los pacientes con Anti-PCC (+).

**Tabla 4. DESCRIPCION DE LOS PACIENTES CON ANTI-PCC (+)**

<b>No. paciente</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>No. criterios para LES</b>	<b>Tiempo de diagnóstico (meses)</b>	<b>FR (título)</b>	<b>ANA's (Título y patrón)</b>	<b>Otros anticuerpos</b>	<b>Engrosamiento articular</b>	<b>Daño renal</b>	<b>Anti-PCC (UR/ml)</b>
1	F	34	6	108	197	1:320 moteado fino	Anti RNP 30.0	Si	No	>100
2	F	46	5	156	1100	1:320 moteado fino	Anti DNA 73.6	Si	No	>100
3	F	33	5	48	294	1:320 homogéneo	Antifosfolípidos IgM 14.2	Si	No	>100
4	F	34	4	8	563	1:640 homogéneo	Anti DNA 9.3	No	No	>100
5	F	23	6	12	371	1:2560 periférico 1:640 citoplásmico	Anti DNA 170.4, Antifosfolípidos IgM 30.4, IgG 8.1	Si	No	>100
6	F	38	5	24	213	1:640 moteado fino	Antifosfolípidos IgM 15.1, Anti DNA 95.4	No	No	86
7	F	34	7	60	(-)	1:5120 moteado fino	-----	Si	Proteinuria	>100

La razón de momios (RM) para FR (+) y anti-PCC (+) fue de 8.14 con intervalo de confianza de 0.802 y 393.74 ( $p=0.03$ ). En la siguiente tabla se enumeran las variables relacionadas con la presencia de anti-PCC (+) y su significancia estadística (Tabla 5).

**Tabla 5. VARIABLES RELACIONADAS CON ANTI-PCC (+)**

<b>Variable</b>	<b>RM</b>	<b>IC</b>	<b>Valor de p</b>
FR (+)	8.1	0.80-393.7	0.03
LES activo	0.42	0.036-3.13	0.33
ANAs (+)	2.28	0.111-47.3	0.95
Manifestaciones articulares	1.72	0.080-37.04	0.75
Engrosamiento articular	14	1.5-168	0.001

## DISCUSION

Existen pocos estudios acerca de la presencia de anti-PCC (+) en pacientes con LES, Hoffman y col. reportaron 11/201 pacientes con anti-PCC (+) correspondiente al 5.4% (9); Sauerland y col. reportaron anti-PCC (+) en el 12.7% de la población con LES (15). En nuestra población se encontraron presentes en el 17.5%, lo cual es mayor a lo reportado en estudios previos. Destaca además que los títulos de anti-PCC se encuentran muy elevados en los pacientes de este estudio, ya que un título mayor a 5 UR/ml es considerado como positivo y en 6 de los 7 pacientes se encontraron títulos mayores de 100 UR/ml.

La frecuencia de anti-PCC (+) y FR (+) en pacientes con LES fue del 35% y en pacientes con LES, anti-PCC (+) y FR (-) fue del 5%.

Llama la atención que las manifestaciones articulares son frecuentes en pacientes con LES, reportándose en este estudio en el 92.5% de los pacientes, lo cual se encuentra por arriba de lo mencionado en la literatura (hasta 60%) (1). La más frecuente fue dolor (artralgias), seguida de flogosis, y en el 25% engrosamiento, por lo que el diagnóstico de LES puede confundirse con AR si esta es la principal manifestación clínica al inicio de la enfermedad (1).

En los pacientes con FR (+) se determinó una asociación estadísticamente significativa con la presencia de anti-PCC (+), con RM de 8.14, IC 0.802 a 393.74 ( $p=0.03$ ).

Aunque el papel del FR en LES no se ha definido claramente (4,5), nosotros encontramos que la asociación de anti-PCC en este grupo en particular (LES con FR (+)) fue estadísticamente significativa para daño articular, en específico engrosamiento articular.

Al revisar por separado a los pacientes con anti-PCC (+), encontramos que aquellos con FR (+) no tenían evidencia de alteración renal y la paciente con FR (-) tenía evidencia de proteinuria leve (100 mg/dl) en el examen de orina. Estos hallazgos concuerdan con reportes previos en los cuales se menciona que el FR puede ser protector para nefropatía en pacientes con LES.

El engrosamiento articular, presente en el 25% de los pacientes, fue una característica clínica con asociación estadísticamente significativa a la presencia de anti-PCC (+), determinándose RM 14, IC 1.5 a 168 ( $p= 0.001$ ).



## CONCLUSIONES

La frecuencia de anti-PCC (+) del 17.5%, cifra que es mayor a lo reportado actualmente en la literatura (9,15)

No encontramos relación entre LES activo y la presencia de anti-PCC (+).

Se debe valorar la especificidad de anti PCC (+) para el diagnóstico de AR, ya que de acuerdo a los resultados de nuestro estudio, su presencia no descarta el diagnóstico de LES, sobre todo en aquellos pacientes con manifestaciones articulares, específicamente engrosamiento articular.

Todos los pacientes de este estudio tenían criterios suficientes para el diagnóstico de LES, además, cuando existían manifestaciones articulares, en el estudio radiográfico no se encontraron erosiones óseas, que es uno de los datos que utilizamos para el diagnóstico diferencial entre AR y LES.

Habría que definir el papel del FR (+) y anti-PCC (+) en los pacientes con LES, ya que este puede ser un dato de lesión y/o daño articular.

Es importante continuar con esta línea de investigación sobre todo para definir el papel de los anti-PCC en pacientes con LES, ya que en este estudio exploratorio observamos tendencias a que el engrosamiento y el factor reumatoide (+) pudieran estar relacionados con la presencia de anti-PCC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Madisson P. Is it SLE?. *Best Practice & Res Clin Rheumatol* 2002;16:167-180.
2. Gaffney P, Moser K, Graham R, et al. Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus. *Rheum dis Clin North Am* 2002;28:111-126
3. Hochberg C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
4. Witte T, Hartung K, Sachse C, et al. Rheumatoid factors in systemic lupus erythematosus: association with clinical and laboratory parameters. *Rheumatol Int* 2000;19:107-111.
5. Hoffman A, Peene I, Cebecauer L, et al. Presence of rheumatoid factors and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:330-332
6. Firestein G, et al. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356-361
7. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1079-1084.
8. Bas S, Genovay S, Meyer O, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2003;42:677-680
9. Hoffman A, Peene I, Cebecauer L, et al. False positivity of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2004;6(suppl 1):16
10. Yamada R. Peptidylarginine deiminase type 4, anticitrullinated peptide antibodies, and rheumatoid arthritis. *Autoim Rev* 2005;4:201-206
11. Migliorini P, Pratesi F, Tommasi C, et al. The immune response to citrullinated antigens in autoimmune disease. *Autoim Rev* 2005;4:561-564
12. Nissinen R, Paimela L, Julkunen H et al. Peptidylarginine deiminase, the arginine to citrulline converting enzyme, is frequently recognized by sera of patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjogren syndrome. *Scand J Rheumatol* 2003;32:340-345.
13. Gómez A. Anticuerpos anti-PCC. *Rev Esp Reumatol* 2003;30(6):323-5
14. van der Helm-van Mil A, Verpoort K, Breedveld F, et al. Antibodies to Citrullinated Proteins and Differences in Clinical Progression of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R949-R958.
15. Sauerland U, Becker H, Seidel M, et al. Clinical Utility of the Anti-CCP Assay. Experiences with 700 Patients. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:314-318.
16. Mediwake R, Isenberg A, Schellekens G, van Venrooij W. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:67-68.
17. Guzman J, Cardiel L, Alarcon D, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 indices. *J Rheumatol* 1992;19:1551-1558.

## ANEXO 1.

### Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Esta investigación se llevará a cabo en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el consultorio de Reumatología.

Se me ha explicado que tengo la enfermedad de *Lupus eritematoso sistémico* que es una enfermedad rara en la que se altera el sistema inmunológico (sistema de defensa del cuerpo) y se me propone participar en el proyecto para estudiar la presencia de Anticuerpos contra péptidos citrulinados (proteínas en la sangre) como una posible alternativa para entender la causa de la enfermedad.

#### Sangre

Se me ha informado que mi participación consiste en la toma de una muestra de sangre de 8 ml. con técnica convencional, que tiene como riesgo la formación de hematomas (**moretones**), **infección** del sitio de punción, flebitis (**inflamación de la vena** puncionada) y **sangrado**, todos estos son poco frecuentes y se resolverán al término de 1 a 2 semanas con las indicaciones del médico.

Mi participación en este protocolo de investigación es gratuita, y es adicional al estudio que requiere mi enfermedad, no habrá remuneraciones de ningún tipo.

Los resultados de este estudio ayudarán al entendimiento de los mecanismos que producen la enfermedad de Lupus en mi caso y en el de otros pacientes.

Se me ha asegurado que puedo preguntar todo lo relacionado con el estudio y participación.

Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital.

Con estas especificaciones autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

Con fecha \_\_\_\_\_, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Título del protocolo: \_\_\_\_\_

***Asociación entre Anticuerpos contra péptidos citrulinados y Factor reumatoide en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.***

Se me ha informado que mi participación consistirá en la toma de muestra de sangre. Así mismo se me explicaron claramente las complicaciones de este procedimiento. Estoy enterado del objetivo de esta investigación, de la utilidad de la misma, así como de los riesgos de participar en ella, por lo que acepto y firmo abajo:

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente o responsable legal

\_\_\_\_\_  
Nombre, y firma del testigo 1

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación que guarda con el paciente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre, y firma del testigo 2

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación que guarda con el paciente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador. Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Simón Kawa, vicepresidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 56 66 60 21

## ANEXO 2.

### Índice de MEX-SLEDAI

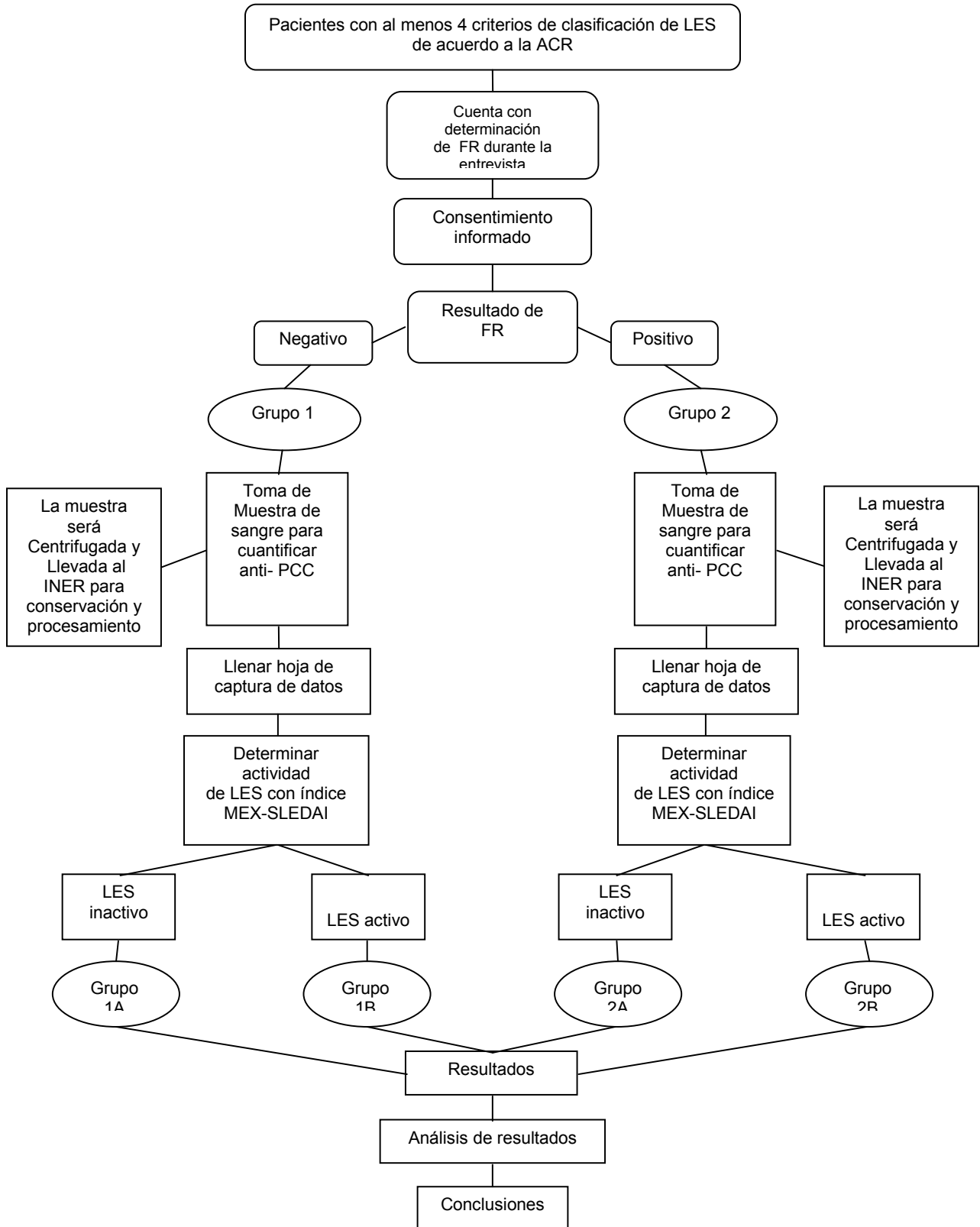
Peso	Puntos	Descripción	Definición
8		Trastorno Neurológico	Psicosis Accidente cerebrovascular. Inicio reciente Convulsiones Síndrome orgánico cerebral Mononeuritis Mielitis
6		Trastorno renal	Cilindros hemáticos, granulares o eritrocitarios Hematuria >5 eritrocitos por campo Proteinuria. Inicio reciente >0.5g/L en cualquier muestra Incremento de la creatinina (>5 g/100 ml)
4		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astilla. Biopsia o angiografía con datos de vasculitis
3		Hemólisis	Hb <12g, reticulocitos corregidos >3%
		Trombocitopenia	Plaquetas <100 000/mm <sup>3</sup> no causada por fármacos
3		Miositis	Dolor o debilidad muscular proximal asociada a elevación de la creatinfosfocinasa
2		Artritis	Más de 2 articulaciones dolorosas con flogosis o derrame
2		Trastornos mucocutáneos	Eritema malar. Inicio reciente o recurrencia de eritema malar elevado. Úlceras mucosas. Inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Alopecia. Placas anormales, pérdida difusa del pelo o caída fácil del mismo.
2		Serositis	Pleuritis Pericarditis Peritonitis
1		Fiebre Fatiga	>38°C después de excluir infección Fatiga inexplicable
1		Leucopenia Linfopenia	<4 000 leucocitos/mm <sup>3</sup> no debido a medicamentos <1 200 linfocitos/mm <sup>3</sup> no debido a medicamentos

Total (puntos) \_\_\_\_\_

Activo ( ) Inactivo ( )

### ANEXO 3

#### Diagrama de flujo de Procedimientos



## ANEXO 4

### Hoja de Captura de Datos de Pacientes con LES

Número de paciente: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Tiempo de diagnóstico: \_\_\_\_\_

Criterios para LES según la ACR:

- ( ) Eritema malar
- ( ) Eritema discoide
- ( ) Fotosensibilidad
- ( ) Ulceras orales
- ( ) Artritis: no erosiva
- ( ) Serositis: pleuritis ( ) o pericarditis ( )
- ( ) Renal: proteinuria >0.5g/24 hrs. ( ) o cilindros ( )
- ( ) Neurológico: convulsiones ( ), psicosis ( ), otros ( ) \_\_\_\_\_
- ( ) Hematológico: hemólisis ( ), leucopenia ( ), linfopenia ( ), trombocitopenia ( )
- ( ) Inmunológico: anticuerpos anti-DNA ( ), anti-Sm ( ), antifosfolípidos ( ), VDRL ( ), AL ( )
- ( ) ANA positivo Título \_\_\_\_\_ Patrón \_\_\_\_\_

Total: \_\_\_\_\_

Otros datos clínicos:

Fenómeno de Reynaud ( ) caída de Cabello ( )

Otros ( ) Especificar \_\_\_\_\_

Factor Reumatoide	MEX-SLEDAI	Anticuerpos contra péptidos citrulinados
Negativo ( ) Positivo ( ) _____	Puntaje _____ Activo ( ) Inactivo ( )	Negativo ( ) Positivo ( ) _____

Manifestaciones articulares

No ( )

Sí ( ) ¿Cuántas? \_\_\_\_\_

¿Cuáles? \_\_\_\_\_

Tipo de daño articular

Artralgias ( ) Flogosis ( ) Engrosamiento ( ) Deformidad ( ) Erosiones ( )