



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
TESIS DE POSGRADO

NIVELES SÉRICOS DEL COMPLEMENTO C1Q Y CH50  
EN SEVERIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI

MARTINS 2016 - 2017

PRESENTADA POR  
MARCO ANTONIO GARCÍA HUAMÁN

ASESOR  
MGTR. JOSÉ MIGUEL ACOSTA CÁCERES

TESIS  
PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN INMUNOLOGÍA  
CON MENCIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INFECTOLOGÍA

LIMA – PERÚ  
2020



**Reconocimiento  
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**NIVELES SÉRICOS DEL COMPLEMENTO C1Q Y CH50  
EN SEVERIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI  
MARTINS 2016 - 2017**

**TESIS**

**PARA OPTAR**

**EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN INMUNOLOGÍA CON  
MENCIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INFECTOLOGÍA**

**PRESENTADA POR  
MARCO ANTONIO GARCÍA HUAMÁN**

**ASESOR  
MGTR. JOSÉ MIGUEL ACOSTA CÁCERES**

**LIMA, PERÚ  
2020**

## **JURADO**

**Presidente:** Joel de Leon Delgado, maestro en Bioquímica con mención en Inmunología, doctor en Ciencias Biológicas de la Universidad de La Habana, revalidado en la UNMSM.

**Miembro:** Arturo Pareja Cruz, maestro en Salud Pública y Gestión en Sistema de Salud, maestro en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

**Miembro:** Carlos Soto Linares, doctor en Educación, maestro en Salud Pública con mención en Epidemiología, maestro en Educación con Mención en Docencia e Investigación Universitaria.

A mi Dios, a mis padres Oscar y Gloria,  
a mi esposa Olinda y a mis hijos Joshua y Liam,  
por el tiempo permitido y el apoyo brindado

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi profesor Jose Miguel Acosta y demás colaboradores, por su tiempo, dedicación y enseñanza en la elaboración de este trabajo.

## ÍNDICE

<b>Portada</b>	i
<b>Jurado</b>	ii
<b>Dedicatoria</b>	iii
<b>Agradecimientos</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Resumen</b>	vi
<b>Abstract</b>	vii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. METODOLOGÍA</b>	12
<b>III. RESULTADOS</b>	14
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	20
<b>CONCLUSIONES</b>	23
<b>RECOMENDACIONES</b>	24
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	25
<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la correlación entre los niveles séricos del componente C1q del complemento, el consumo de sus componentes (CH50) y la severidad del lupus eritematoso sistémico (LES) en pacientes con diagnóstico reciente, evaluados durante hospitalización y consultorio externo de los servicios de Medicina Interna y Reumatología del Hospital Rebagliati, 2016-2017.

**Metodología:** Se diseñó un estudio observacional, comparativo y exploratorio. Se consideraron para el estudio 30 pacientes (86% de sexo femenino) con diagnóstico reciente de LES durante, quienes cumplieron los criterios establecidos de inclusión y exclusión. El estudio tuvo precisión de error de 2.8% y un nivel de confianza del 95%. Se realizaron análisis descriptivos univariados y analíticos bivariados para la comparación de subgrupos, para lo cual se utilizó el Chi cuadrado para un valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** El 66.6% de los pacientes presentó actividad de LES según, *score* SLEDAI y C1Q bajo, el 46.7% de los pacientes presentó actividad de LES según SLEDAI y CH50 bajo, se correlaciona niveles séricos de C1q con niveles de proteinuria. Resultó el valor de correlación de Spearman = -0.796 ( $p = 0.000^{**}$ ), lo cual fue estadísticamente significativo.

**Conclusión:** El consumo de complemento sérico C1q y CH50 se correlaciona con actividad de LES según *score* SLEDAI.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, complemento sérico C1q, *score* SLEDAI, complemento sérico CH50



## ABSTRACT

**Objective:** The present study aims to evaluate the correlation between serum levels of complement C1q - CH50 and the degree of severity of systemic lupus erythematosus in patients with recent diagnosis, evaluated during their time of hospitalization and their follow ups with external consultation of Eduardo Rebagliati Martin National Hospital since the year 2016 to 2017.

**Methodology:** An observational, descriptive, exploratory study correlational type. Study population were patients with a recent diagnosis of SLE during the year 2016. Having a total of 30 patients who met the inclusion and exclusion criteria, the study had a precision error of 2.8% and confidence level of 95%. There were two types of analyses used: a descriptive univariate analysis and bivariate analysis, they were performed for the purpose of having a subgroup comparisons using chi square for P value <0.05.

**Results:** 66.6% presented SLE activity according to their SLEDAI and low levels of C1Q, 46.7% of the patients presented SLE activity according to SLEDAI score and low levels of CH50, serum C1q levels are related to proteinuria levels in hospitalized patients. The Spearman correlation value = -0.796 ( $p = 0.000^{**}$ ) was found, which was statistically significant.

**Conclusions:** This study concludes that the consumption of serum complement C1q and ch50 correlates with SLE activity according to the SLEDAI score.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, complement proteins C1q, SLEDAI score, complement CH50

## I. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica compleja que puede afectar a cualquier órgano. Sus manifestaciones clínicas e inmunológicas son muy variadas y se caracteriza por presentar episodios de exacerbación y remisión <sup>(1)</sup>. Se caracteriza por el compromiso inflamatorio vascular generalizado y del tejido conectivo. Existe generación de autoanticuerpos que incluyen anticuerpos antinucleares (ANA) y especialmente los antiDNA de doble cadena <sup>(2)</sup>. El LES afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, con una relación mujer: hombre 9:1 y se presenta con mayor frecuencia entre la segunda y cuarta década de la vida <sup>(1)</sup>.

Entre las enfermedades autoinmunes sistémicas, el LES es la más frecuente a nivel mundial; sin embargo, parece ser más severa en ciertas etnias, como la negra o en personas de origen hispano. La incidencia y prevalencia del LES variable entre diferentes grupos étnicos. En afroamericanos, la incidencia es de 8.1 a 11.4 por 100 000 personas-año <sup>(2)</sup>. La incidencia anual es de 27.5 por millón de habitantes para las mujeres blancas y de 75.4 por millón en mujeres negras en Estados Unidos de América <sup>(2)</sup>. Datos estadísticos en España a través del reporte de Merck y colaboradores estimó una prevalencia de LES en 91 por 100 000 habitantes (Sociedad Española de Reumatología 2011). No hay reportes actualizados en cuanto la prevalencia de esta patología en Perú; sin embargo, se estima que unas 12 000 personas estarían afectadas con LES <sup>(22)</sup>.

El espectro de síntomas clínicos, serológicos e inmunológicos de esta enfermedad es consecuencia de la activación permanente de mecanismos inmunes, diversos genes y vías de la inflamación <sup>(6)</sup>. Los factores ambientales, hormonales y genéticos han sido involucrados en la patogenia de LES. Entre los factores genéticos asociados, se describe a los genes de la apoptosis, genes de presentación de antígeno y genes de activación linfocitaria, así como polimorfismos en genes de clase III, TNF $\alpha$  y proteínas del complemento <sup>(7)</sup>.

Como en otras enfermedades autoinmunes, en el LES es importante la predisposición genética y existe mayor riesgo de desarrollar la enfermedad entre

los miembros de las familias afectos que en la población general. Hay asociación entre el LES y ciertos genes del complejo mayor de histocompatibilidad, como HLA DRB1 <sup>(3)</sup>. Entre los factores desencadenantes de esta enfermedad, se describen: la exposición a la luz ultravioleta, situaciones de estrés, hormonales, fármacos e incluso infecciones <sup>(5)</sup>. Todos estos factores interactúan y dan lugar a pérdida de la tolerancia del organismo a sus propios tejidos, lo que ocasiona la producción de autoanticuerpos, con posterior formación, aglomeración y deposición de complejos inmunes que conducen al daño tisular. Esta enfermedad tiene comportamiento multisistémico, ya que puede afectar a prácticamente todos los órganos y tejidos del organismo <sup>(6)</sup>.

Hay amplio conocimiento de las manifestaciones de LES en deficiencias primarias del complemento <sup>(2)</sup>. Los pacientes con deficiencia primaria del complemento muestran susceptibilidad y severidad de acuerdo a la posición de la proteína disminuida en la cascada de la activación de la vía del complemento <sup>(2)</sup>.

La inmunodeficiencia del componente C1q del complemento ha sido identificada como un factor de riesgo para el desarrollo de LES, principalmente de inicio temprano. Se ha observado que la manifestación cutánea y fotosensibilidad es la forma más común de presentación clínica <sup>(11)</sup>.

Se ha establecido la asociación entre deficiencia congénita de C1q con alta prevalencia de la severidad de LES. Moderada severidad se ha encontrado en 75% de sujetos con deficiencia homocigótica de C4 y 33% en homocigóticos con deficiencia de C2. Se ha observado asociación de deficiencia de C3 con glomerulonefritis mesangiocapilar <sup>(8)</sup>.

En el estudio realizado por Martens et al., se evidenció mayor susceptibilidad para desarrollo de LES en aquellos pacientes con deficiencia de C1q <sup>(4)</sup>. Trendelemburg reportó en un estudio la presencia de autoanticuerpos contra C1q hasta en el 33% de los pacientes con LES <sup>(5)</sup>. Se ha demostrado una alta afinidad hacia un neoepitope expresado en la proteína de complemento C1q <sup>(6)</sup>. La correlación entre niveles reducidos de C1q y la presencia de anticuerpos anti-C1q, sugiere que la participación en la activación de la vía clásica del complemento,

observado en LES, es causado por la presencia de autoanticuerpos a este nivel y o el consumo persistente de C1q obedece a la activación crónica de la vía clásica del complemento <sup>(6)</sup>.

Se reporta la presentación de un síndrome clínico similar a LES en pacientes con déficit de C1q <sup>(4)</sup>. La prevalencia es similar entre hombres y mujeres, el cuadro clínico se desarrolla en edades tempranas, con una media de 6 años <sup>(4)</sup>. La disminución de niveles séricos de C1q va acompañado de consumo de otras proteínas de la vía clásica como C1r o C1s y refuerza la hipótesis que el consumo de C1q obedece a un incremento del recambio secundario hacia la activación de la vía clásica durante la actividad de LES <sup>(6)</sup>. El complemento sérico C1q participa en la solubilización y eliminación de los inmunocomplejos, también es importante su participación en la remoción de los residuos celulares apoptóticos, alberga de autoantígenos, y en el mantenimiento del endotelio vascular y su integridad <sup>(7)</sup>.

Yunxia Yu et al. encontraron asociación estadísticamente significativa entre la susceptibilidad al LES y el polimorfismo genético a nivel del locus de C1q B rs631090 en población China. En dicho estudio, se evidenció que pacientes con actividad LES presentaban niveles séricos bajos de complemento C1q así como altos niveles de anticuerpos anti C1q <sup>(8)</sup>. Un estudio realizado por Flierman et al. indicaron la presencia de anticuerpos antiC1q hasta en un 50% en pacientes con LES. Como consecuencia, se evidenció niveles séricos bajos del componente del complemento C1q <sup>(9)</sup>.

Pacientes con deficiencia congénita de complemento C1q y LES con niveles séricos bajos de complemento C1q tienen propensión a manifestaciones de mayor severidad de LES como lo reportado por Martens et al. <sup>(4)</sup>. Siegert et al. midieron la concentración de C1q y anticuerpos antiC1q en pacientes con LES después de obtener las biopsias renales. y encontraron asociación entre niveles séricos bajos de complemento C1q y altos niveles de anticuerpos antiC1q con la clase III y IV del compromiso renal <sup>(12)</sup>. Un estudio realizado por Juyoun Kim et al. sugirió que los niveles séricos de complemento C1q asociados a

inmunocomplejos circulantes podrían servir de marcador de injuria renal en pacientes con nefritis lúpica <sup>(11)</sup>.

El estudio de los factores del complemento se realiza a través de la determinación de sus componentes y subunidades, los cuales influyen directamente en la inflamación. Se suelen determinar principalmente los factores C3, C4, y la actividad del complemento total CH50 <sup>(6)</sup>. La cascada del complemento puede ser iniciada por diversos factores, siendo la vía clásica iniciada con la formación de complejos antígeno-anticuerpo, la más estudiada en el LES <sup>(1)</sup>. La unidad de ataque de la membrana celular es el producto final de la cascada del complemento, son proteínas tipo perforinas que ocasionan agujeros en agentes bacterianos, en ocasiones en las propias células del organismo <sup>(2)</sup>.

La determinación de CH50 permite medir la actividad remanente del complemento. La evidencia de consumo de componentes del complemento o los bajos niveles de CH50 demuestran son indicativos de que la capacidad funcional del complemento se encuentra agotada <sup>(7)</sup>. El componente C1q del complemento es la primera molécula en la activación de la vía clásica del complemento por ende en la participación de la fisiopatología del LES <sup>(8)</sup>.

En la práctica clínica, es frecuente el uso de complemento sérico C3 y C4; sin embargo, se ha observado que en ciertos estados activos de la enfermedad con deterioro progresivo del paciente, los valores de dichas proteínas se mantienen en rangos normales <sup>(7)</sup>. El consumo de C1q y la disminución del valor CH50 puede predecir en forma precoz la manifestación de actividad de LES y por ende la severidad de la enfermedad, así como predecir la presencia de nefropatía lúpica <sup>(4)</sup>.

Los criterios de clasificación empleados en LES se elaboraron por el Colegio Americano de Reumatología en el año 1982, y se revisaron en 1997 (cuadro 1) <sup>(14)</sup>. grupo de Clínicas de Colaboración del LES (SLICC) llevó a cabo la revisión de los criterios del ACR el año 2012 (cuadro 2). Se evidenció en la población adulta estudiada, una sensibilidad superior respecto a los criterios del ACR de 1997 (97 frente al 83%), pero una menor especificidad (84 frente al 96%) <sup>(14)</sup>.

Su uso es mayoritariamente en investigación, para poder clasificar de LES a un paciente es necesario la presencia, en el curso evolutivo de la enfermedad, de cuatro o más de estos criterios. Esta clasificación asegura la homogeneidad de pacientes incluidos en ensayos clínicos <sup>(15)</sup>.

**Cuadro 1.** Criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico Arthritis Rheum

<b>Criterios revisados en 1997 de la American College of Rheumatology para la clasificación del lupus eritematoso sistémico</b>	
<b>1. RASH MALAR</b>	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, que no compromete los surcos nasogenianos
<b>2. LUPUS DISCOIDE</b>	Placas eritematosas, elevadas con escamas adherentes y taponamiento folicular, atrofia cicatrizal en lesiones antiguas.
<b>3. FOTOSENSIBILIDAD</b>	Eritema en piel como resultado de reacción inusual a la luz por historia del paciente u observación del médico.
<b>4. ULCERAS ORALES</b>	Ulceración oral o nasofaríngea , indolora observada por el médico
<b>5. ARTRITIS</b>	Artritis no erosiva que compromete 2 o más articulaciones periféricas caracterizada por edema, tensión o derrame.
<b>6. SEROSITIS</b>	a) Pleuritis-historia de dolor pleurítico o frote auscultado por el médico o evidencia de derrame. b) Pericarditis-documentada por ECG, frote o evidencia de derrame pericárdico.
<b>7. ALTERACIÓN RENAL</b>	a)Proteinuria persistente mayor de 0.5 gr/24hs o mayor de 3 b) Cilindros celulares de glóbulos rojos, hemoglobina, de tipo granular, tubular, o mixtos.
<b>8. ALTERACIÓN NEUROLÓGICA</b>	a) Ataque, pérdida conocimiento, en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis, o disbalance electrolítico. b) Psicosis, en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis, o disbalance electrolítico.
<b>9. ALTERACIÓN HEMATOLÓGICA</b>	a) anemia hemolítica, con reticulocitosis. b)Leucopenia, menor de 4,000/mm <sup>3</sup> total en dos o más ocasiones c) Linfopenia, menor de 1,500/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones d) Trombocitopenia, menor de 100,000/mm <sup>3</sup> en ausencia de medicamentos
<b>10. ALTERACIONES IMMUNOLÓGICAS</b>	a) Presencia de Anti-DNA nativo. b) Presencia de Anti-Sm. c) hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolipidos basados en : 1) niveles elevados en suero de anticuerpos anticardiolipinas IgG or IgM 2) test positivo para anticoagulante lúpico 3) Test en suero para sífilis falso positivo por 6 meses y confirmado por pruebas de inmovilización del treponema o absorción de anticuerpos fluorescentes.
<b>11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES</b>	Título anormal por inmunofluorescencia o equivalente, en ausencia de drogas asociadas a lupus inducido por drogas

Criterios de clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico Arthritis Rheum 1997;40:1725.

## Cuadro 2. Criterio de clasificación de lupus eritematoso sistémico Arthritis Rheum

### Criterios de Clasificación SLICC, 2012

Criterios Clínicos	Criterios Inmunológicos
1. Lupus Cutáneo Agudo o Subagudo	1. ANA
2. Lupus Cutáneo Crónico	2. Anti- DNA
3. Ulceras orales (paladar, bucal, lengua) o nasales	3. Anti- Sm
4. Alopecia no cicatrizal	4. Antifosfolípidos
5. Sinovitis $\geq 2$ o más articulaciones	5. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50)
6. Serositis: pleuritis o pericarditis ( $\geq 1$ día)	6. Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica
7. Renal: ratio Proteína/creatinina o proteinuria de 24 hs $\geq 500$ mg o presencia de cilindros hemáticos	
8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral.	
9. Anemia hemolítica autoinmune	
10. Leucopenia $< 4.000$ ó linfopenia $< 1.000$ ; $\geq 1$ vez	
11. Trombocitopenia $< 100.000$ $\geq 1$ vez	

**Se clasifica a un paciente como portador de LES si:**

- Nefritis lúpica comprobada por biopsia + ANA o Anti-DNA (+)
- Reúne  $\geq 4$  criterios: incluyendo por lo menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico

Criterio de clasificación de lupus eritematoso sistémico Arthritis Rheum. 2012;64:2677.

Debido al diagnóstico y tratamiento precoz, la supervivencia de los pacientes con LES ha mejorado. No obstante, la mortalidad puede ser de tres a cinco veces mayor que la población general <sup>(7)</sup>. La mortalidad de los pacientes con la enfermedad de LES ha disminuido notablemente. Esto podría deberse al mejor conocimiento de la enfermedad y a la utilización temprana de fármacos inmunosupresores <sup>(15)</sup>.

Se reportan serie de factores que influyen en la supervivencia en forma negativa como la raza negra y la oriental, evidencia similar en aquellos con nivel socioeconómico bajo. Además, se ha observado mayor morbimortalidad en aquellos pacientes con LES que presentan compromiso renal y neurológico, con hipertensión arterial en el momento del diagnóstico, así como la coexistencia de síndrome antifosfolípido <sup>(16)</sup>. Sin embargo, peor pronóstico se evidencia en los pacientes con mayor edad al comienzo de la enfermedad por las múltiples comorbilidades asociadas <sup>(17)</sup>.

En los pacientes que fallecen al inicio de la enfermedad, es determinante la actividad de la enfermedad y procesos infecciosos asociados. En quienes fallecen cuando la enfermedad tiene una evolución mayor a 5 años, es debido en mayor frecuencia por disfunción orgánica terminal o como consecuencia de enfermedad vascular degenerativa como síndromes coronarios agudos o *stroke*<sup>(18)</sup>.

El esquema del tratamiento de pacientes con LES se ha basado clásicamente en el uso de corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico, antipalúdicos e inmunosupresores entre otros. Estos tratamientos han mejorado el pronóstico de la enfermedad, aunque no todos responden adecuadamente y en ocasiones su uso crónico degenera en toxicidad<sup>(20)</sup>. El Belimumab es uno de los primeros tratamientos biológicos (TB) con indicación específica para LES activo, también se dispone para su tratamiento otras terapias biológicas con indicación inicial para otras enfermedades sistémicas. Son de elección en el tratamiento, en fase de mantenimiento la azatioprina y el micofenolato<sup>(26)</sup>.

Guías actualizadas de LES recomiendan el uso inicial en base a micofenolato, sobretudo en pacientes con compromiso y deterioro renal; sin embargo, en el estudio MAINTAIN no se ha evidenciado superioridad de uno de estos fármacos sobre el otro<sup>(19)</sup>. Se desaconseja el uso de pulsos trimestrales de ciclofosfamida, preconizado por su elevada toxicidad<sup>(20)</sup>.

Para la valoración de la actividad de LES, se dispone de numerosas herramientas, y es la valoración global de la actividad por parte del médico es una de las más sencillas. Sin embargo, está sujeta a sesgo tanto en la variabilidad intra e interobservador<sup>(19)</sup>. Los índices de actividad se desarrollaron para estudios de cohortes de pacientes con LES como herramientas objetivas. Estos pueden predecir daño y mortalidad, permiten estandarizar la evolución y seguimiento del paciente con LES, valoran de forma más precisa la enfermedad, y brindan un adecuado panorama para la toma de decisiones terapéuticas<sup>(20)</sup>. Es de mayor consenso la recomendación del uso del score SLEDAI. Es un índice global, numérico, breve, fiable, validado y sencillo en su aplicación<sup>(19)</sup>.



En la práctica clínica es necesario clasificar los pacientes en cuanto a la severidad de LES. Existen varios índices para evaluar la actividad de la enfermedad, entre los más usados está el índice sledai (del inglés *systemic lupus erythematosus disease activity index*), propuesto en la Universidad de Toronto en 1992 <sup>(19)</sup>.

El índice SLEDAI considera variables clínicas e inmunológicas, como la detección de anticuerpos anti-DNA y el nivel sérico de los componentes C3 y C4 del complemento. El uso del índice SLEDAI no solo se circunscribe en brindar información sobre el estado activo o severidad de la enfermedad del LES, también es utilizado en estudios epidemiológicos y ensayos clínicos <sup>(20)</sup>.

En resumen, se puede afirmar que la concentración en el suero del componente C1q del complemento y el valor CH50 se relacionan con autoinmunidad <sup>(7)</sup>. C1q es la primera molécula en la activación de la vía clásica del complemento, siendo relevante en la fisiopatología de LES <sup>(7)</sup>. Además, estudios actuales han evidenciado que el consumo de C1q y la reducción de la actividad del complemento expresada con el valor de CH50 pueden predecir precozmente las manifestaciones de severidad y actividad de LES, y es de mayor beneficio en nefropatías lúpicas <sup>(8)</sup>.

En la práctica clínica de nuestro medio, específicamente en hospitales nacionales tanto del Ministerio de Salud como de la Seguridad Social del Perú, se realiza el dosaje de los componentes C3 y C4 del complemento como indicadores de actividad de LES (Armando Calvo – Cayetano Heredia) <sup>(22)</sup>. Sin embargo, no se ha comparado el beneficio de esta determinación con respecto a otros elementos del complemento sérico, como C1q y el consumo de CH50, en la evaluación de la severidad de LES. Considerando que se necesita herramientas diagnósticas de clasificación más precisas que contribuyan al manejo adecuado de los pacientes con LES en nuestro país, es importante determinar si el dosaje sérico de C1q y la determinación de CH50 se asocian a la severidad de LES. Lo anterior contribuiría significativamente a precisar la actividad de LES, para la instauración oportuna del arsenal terapéutico disponible. Para abordar esta situación problemática, se plantearon los siguientes objetivos:

El objetivo de esta tesis fue evaluar si la disminución de la concentración sérica de C1q y el consumo de la actividad del complemento expresada como CH50, se correlacionan con mayor severidad de la enfermedad de pacientes con LES.

Los objetivos específicos fueron: Caracterizar desde el punto de vista clínico-inmunológico a los pacientes con LES incluidos en el estudio, determinar la concentración sérica de C1q y el consumo de la actividad del complemento expresada como CH50 en pacientes con LES, activo y no activo, correlacionar los valores de C1q y CH50 obtenidos con la proteinuria como factor de severidad en LES según el índice SLEDAI.

La hipótesis planteada fue: El consumo del componente C1q del complemento y los niveles bajos de CH50 se correlacionan con mayor severidad de la enfermedad en pacientes con LES.

## **II. METODOLOGÍA**

### **2.1 Tipos y diseño**

Estudio observacional, serie de casos, comparativo, correlacional, exploratorio.

### **2.2 Diseño muestral**

Para este estudio, se consideraron los pacientes con diagnóstico de LES establecido entre junio 2016-junio 2017, que estuvieron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna y Reumatología o que se evaluaron en consultorio externo de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes diagnosticados de LES durante junio 2016 – junio 2017.

Edad mayor de 14 años

### **Criterios de exclusión**

Pacientes lúpicos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

Pacientes lúpicos con enfermedad neoplásica.

### **2.3 Procedimientos de recolección de datos**

Se recolectaron los sueros previo consentimiento informado de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión/exclusión. Se solicitaron los exámenes de rutina con perfil de autoinmunidad durante la hospitalización y control por consultorio externo, junio 2016- junio 2017.

### **2.4 Procesamiento y análisis de datos**

Los sueros recolectados (1mL) se conservaron en el congelador de banco de órganos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins a una temperatura de -20°C.

Posteriormente, se transportaron al laboratorio privado Hope Lab. para realizar el dosaje de C1q, CH50, C3 y C4, utilizando los juegos de reactivos y protocolos establecidos por este laboratorio.

#### **4.5 Aspectos éticos**

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital Edgardo Rebagliati y de la Universidad de San Martín de Porres. Los pacientes fueron informados del examen sérico a realizar y firmaron un consentimiento informado.

### III. RESULTADOS

En este estudio, se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de LES tratados en el servicio de Medicina Interna y Reumatología del HNERM. Como se muestra en la Tabla 1, la población estudiada fue, en su mayoría, del sexo femenino (86.7%). La media global de la edad fue de 37.5±10.6 años, con una mínima edad de 15 años y una máxima de 61 años. Con respecto a las comorbilidades, presentaron diabetes mellitus tipo 2 el 13.3%, hipertensión arterial el 13.3% y enfermedad renal crónica el 6.7%.

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes con diagnóstico de LES en servicio de Medicina Interna y Reumatología en el HNERM 2017 (n= 30)

<b>Género</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Masculino	4	13.3
Femenino	26	86.7
<b>Edad</b>		
Media ± D.E.		37.5±10.6
(Mín./Máx.)		(15 / 61)
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>		
Presente	4	13.3
Ausente	26	86.7
<b>Hipertensión arterial</b>		
Presente	4	13.3
Ausente	26	86.7
<b>Enfermedad renal crónica</b>		
Presente	2	6.7
Ausente	28	93.3

De los 30 pacientes evaluados, 15 tenían clasificación de LES activo y 15 con clasificación de LES no activo, respectivamente, según score SLEDAI. Como se evidencia en la tabla 2, el 100% de los pacientes presentaba examen de anticuerpos antinucleares (ANA) positivo, mientras que el 80% de los pacientes clasificados como LES activo presentaba anticuerpos anti DNA.

**Tabla 2.** Características clínicas según índice SLEDAI de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en servicio de Medicina Interna y Reumatología en el HNERM 2017

	Clasificación SLEDAI				
	ACTIVO		NO	ACTIVO	
	n	%		n	%
Sexo femenino	13	87		13	87
Sexo masculino	2	13		2	13
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>100</b>		<b>15</b>	<b>100</b>
ANA positivo	15	100		15	100
Anti DNA positivo	12	80		2	13
Linfopenia	8	53		3	20
Artritis	8	53		2	13
Pericarditis	2	13		0	0
Neuropatía periférica	3	20		0	0
Presencia de proteinuria	11	73		2	13
Consumo C3	8	53		0	0
Consumo C4	5	33		0	0

En la tabla 3, se muestra el resultado de relacionar los niveles séricos de C3 con la actividad de LES según el índice SLEDAI, resultando estadísticamente significativo ( $p=0.001^*$ ). Asimismo, se observó que el 53.3% de los pacientes con actividad de LES según el índice SLEDAI presentó niveles bajos de C3. Por otro lado, el 100% de los pacientes sin actividad de LES según el índice SLEDAI presentó niveles séricos normales de C3.

**Tabla 3.** Niveles séricos de C3 según severidad de LES en los pacientes del servicio de Medicina Interna y Reumatología en el HNERM 2017 (n= 30)

C3	Actividad LUPUS según SLEDAI				Total	
	Sí		No		n	%
	n	%	n	%		
Bajo	8	53.3	0	0	8	26.6
Normal	7	46.7	15	100	22	73.4
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

Chi-cuadrado de Pearson = 10.909 g.l. = 1 p = .001\*

En la tabla 4, se relacionó niveles séricos de C4 con actividad de LES según score SLEDAI, resultando ( $p=0.001^*$ ), fue estadísticamente significativo, se evidenció asociación estadísticamente significativa entre las variables. Se observó que el 33.3% de los pacientes con actividad de LES según score SLEDAI presentó niveles de complemento sérico C4 bajo; por otro lado, el 100% de los pacientes sin actividad de LES según score SLEDAI presentó niveles séricos C4 normal.

**Tabla 4.** Niveles séricos de C4 según severidad de LES en los pacientes del servicio de Medicina Interna y Reumatología en el HNERM 2017 (n= 30)

C4	Actividad LUPUS según SLEDAI				Total	
	Sí		No		n	%
	n	%	n	%		
Bajo	5	33.3	0	0	5	16.6
Normal	10	66.3	15	100	25	83.4
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

Chi-cuadrado de Pearson = 6.000 g.l. = 1 p = .014\*

En la tabla 5, se relacionan los niveles séricos de C1q con la actividad de LES según el índice SLEDAI, detectándose una asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $p=0.001^*$ ). Asimismo, se pudo observar que el 66.6% de los pacientes con actividad de LES presentó niveles de complemento sérico C1q bajo. Mientras que el 93.3% de los pacientes sin actividad de LES según el índice SLEDAI presentó niveles séricos de C1q normal.

**Tabla 5.** Niveles de séricos C1q según severidad de LES en pacientes servicio de Medicina Interna y Reumatología en el HNERM 2017 (n= 30)

C1Q	Actividad LUPUS según SLEDAI				Total	
	Sí		No		n	%
	n	%	n	%		
Bajo	10	66.6	1	6.7	11	36.6
Normal	5	33.3	14	93.3	19	63.3
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

Chi-cuadrado de Pearson = 11.627 g.l. = 1  $p = .001^*$

Como se muestra en la tabla 6, el 46.7% de los pacientes con actividad de LES según el índice SLEDAI presentó niveles bajos de CH50 bajo, en contraste con que el 100% de los pacientes sin actividad de LES presentó valores normales de CH50.



**Tabla 6.** CH50 según severidad de LES en los pacientes del servicio de Medicina Interna y Reumatología en el HNERM 2017 (n= 30)

CH50	Actividad LUPUS según SLEDAI				Total	
	Sí		No		n	%
	n	%	n	%		
Bajo	7	46.7	0	0.0	7	23.3
Normal	8	53.3	15	100	23	76.7
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

Chi-cuadrado de Pearson = 9.130 g.l. = 1 p = .003\*

En la tabla 7, se relacionan los niveles séricos de C1q con los niveles de proteinuria, de los pacientes con LES, resultando un valor de correlación de Spearman = -0.796 (p = 0.000\*\*), altamente significativo. Por tanto, se evidenció una correlación inversa fuerte y estadísticamente significativa entre el incremento en los valores de proteinuria y la disminución de los valores de C1q.

Respecto a la relación entre CH50 y los niveles de proteinuria, de los pacientes con LES, la Tabla 8 muestra un valor de correlación de Spearman = -0.555 (p = 0.001\*). O sea, se evidenció correlación inversa y estadísticamente significativa entre las variables. A medida que incrementaron los valores de proteinuria, disminuyeron los valores de CH50.

**Tabla 7.** Relación entre proteinuria y niveles séricos de C1q en los pacientes hospitalizados en servicio de Medicina Interna y Reumatología en el HNERM 2017 (n= 30)

Proteinuria	C1Q				Total	
	Bajo		Normal		n	%
	n	%	n	%		
Hasta 500	1	9.2	16	84.3	17	56.6
Mayor a 500 hasta 1000	3	27.3	3	15.7	6	20
Mayor a 1000	7	63.5	0	0.0	7	23.3
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

Chi-cuadrado de Pearson = 19.488 g.l. = 2 p = .000\*

Correlación de Spearman = -0.796 p = 0.000\*\*

**Tabla 8.** Proteinuria según los niveles de CH50 en los pacientes del servicio de Medicina Interna y Reumatología en el HNERM 2017 (n= 30)

Proteinuria	CH50				Total	
	Bajo		Normal		n	%
	n	%	n	%		
Hasta 500	0	0	17	73.9	17	56.6
Mayor a 500 hasta 1000	4	57.1	2	8.6	6	20
Mayor a 1000	3	42.8	4	17.3	7	23.4
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Chi-cuadrado de Pearson = 12.964 g.l. = 2 p = .002\*

Correlación de Spearman = -0.555 p = 0.001\*\*

## V. DISCUSIÓN

Se analizaron 30 pacientes con diagnóstico reciente de LES, considerando como diagnóstico reciente aquel realizado entre junio de 2016 y junio de 2017. Se usó el índice SLEDAI para clasificar a los pacientes en estados activos o no activos de la enfermedad, siendo los pacientes con LES activo aquellos con mayor severidad de LES. Se hizo emparejamiento de las características de los pacientes incluidos en el presente estudio, siendo 15 pacientes con LES activo y 15 pacientes con LES no activo.

Desde el punto de vista epidemiológico, se encontró predominancia del sexo femenino (87%), el grupo etario de mayor prevalencia fue los adultos jóvenes (media global de la edad  $37.5 \pm 10.6$  años), con una mínima edad de 15 años y una máxima de 61 años. Con respecto a las comorbilidades presentes, el 13.3 % de pacientes, incluidos en el estudio, presentaba diabetes *mellitus* tipo 2. Similar frecuencia se encontró en pacientes lúpicos con hipertensión arterial, mientras que solo el 6.7% de pacientes con diagnóstico reciente de LES presentaban enfermedad renal crónica.

La totalidad de pacientes cursó con serología de anticuerpos antinucleares positivo. El 80% de los pacientes clasificados como LES activo cursó con anticuerpos antiDNA doble cadena positivo; el 53% de pacientes con LES activo presentó linfopenia, artritis y niveles séricos de C3 bajos; el 13% de este grupo de pacientes curso con episodio de pericarditis.

Se evidenció un porcentaje elevado (66%) de pacientes con niveles séricos bajos de C1q, respecto a lo reportado en la literatura <sup>(34)</sup>. Flierman y colaboradores indicaron la presencia de anticuerpos antiC1q hasta en un 50% en pacientes con LES, lo que podría explicar la mayor prevalencia de niveles séricos bajos de C1q <sup>(8)</sup>. En un estudio, realizado por Moura y colaboradores, se detectaron niveles séricos bajos de C1q y altos niveles de anticuerpos antiC1q en los pacientes con LES <sup>(29)</sup>. Para establecer actividad de LES, en la práctica clínica, se usa con mayor frecuencia el dosaje sérico de componentes del complemento C3 y C4 <sup>(7)</sup>. Por ello, se decidió iniciar el análisis de estos dos componentes y determinar el nivel de correlación con actividad de LES según índice SLEDAI, siendo

estadísticamente significativo. Asimismo, se pudo observar que el 53.3% y el 33.3% de los pacientes con actividad de LES presentaron niveles de complemento sérico C3 y C4 bajo, respectivamente. Sin embargo, el 100% de los pacientes sin actividad de LES presentó niveles séricos normales de C3 y C4.

La relación entre los niveles de C1q y la actividad de LES resulta estadísticamente significativa. Se constató que el 66.6% de los pacientes con actividad de LES presentó niveles bajos del componente C1q, mientras que el 93.3% de los pacientes sin actividad de LES presentó niveles séricos normales de esta proteína, hallazgos consistentes con investigaciones previas como el estudio de Yunxia Yu y colaboradores, quienes encontraron asociación estadísticamente significativa entre la susceptibilidad de enfermedad de LES y polimorfismo genético de C1q B rs631090 en población China <sup>(9)</sup>. O como el estudio reportado por Martens y colaboradores quienes evidenciaron mayor severidad de LES en pacientes con niveles séricos bajos de complemento C1q y en aquellos con deficiencia de complemento C1q <sup>(4)</sup>.

Al buscar la asociación entre CH50 con actividad de LES, se pudo observar que el 46.7% de los pacientes con actividad de LES según índice SLEDAI presentó niveles bajos de CH50, mientras que el 100% de los pacientes sin actividad de LES presentó niveles normales de este parámetro.

También observamos la relación entre los niveles séricos de C1q con niveles de proteinuria de los pacientes con LES, resultando el valor de correlación de Spearman estadísticamente significativo, indicando una correlación inversa estadísticamente significativa entre las variables. Cabe resaltar que hasta un 73% de pacientes con LES activo presentó proteinuria positiva, nuestros hallazgos son consistentes con lo reportado por Siegert et al., quienes midieron la concentración de C1q en pacientes después de obtener las biopsias renales, y encontraron asociación entre niveles séricos bajos de C1q con la clase III y IV del compromiso renal <sup>(30)</sup>. Un estudio realizado por Juyoun Kim et al. sugirieron que los niveles séricos de complemento C1q asociados a inmunocomplejos circulantes podrían servir de marcador de injuria renal en pacientes con nefritis lúpica <sup>(11)</sup>.

No queda establecido si los niveles bajos de C1q se deben a consumo como respuesta de actividad de la enfermedad de LES, o debido a producción de auto anticuerpos contra C1q <sup>(34)</sup> o, finalmente, por inmunodeficiencia de complemento sérico C1q <sup>(7)</sup>. Podemos aseverar que se trata de un fenómeno multifactorial.

Resultados similares observamos en la relación entre los niveles de CH50 con niveles de proteinuria, existiendo correlación inversa y estadísticamente significativa entre las variables, o sea que se evidenció que a medida que se incrementan los valores de proteinuria, disminuyen los valores de CH50.

## CONCLUSIONES

Se evidenció una correlación estadísticamente significativa entre la actividad del LES establecida según el índice SLEDAI y el nivel de los componentes C3 y C4, en correspondencia con las evidencias que recomiendan el uso de este criterio en la evaluación de pacientes con LES.

Existe una correlación estadísticamente significativa entre la actividad del LES establecida según el índice SLEDAI, el nivel del componente C1q del complemento y el consumo de los componentes del complemento expresados como CH50.

Se evidenció correlación inversa intensa estadísticamente significativa entre proteinuria y los niveles séricos bajos de complemento C1q y consumo total de complemento expresado como CH50 en pacientes con LES.

## **RECOMENDACIONES**

Considerando la correlación inversa intensa entre niveles séricos bajos de complemento C1q y la presencia de proteinuria en pacientes con LES, se sugiere un nuevo estudio con respecto a su impacto a nivel glomerular o en la severidad en nefropatía lúpica.

Se recomienda el dosaje sérico en la práctica clínica de complemento C1q y el valor CH50, además de los componentes C3 y C4, para establecer mejores criterios de severidad en pacientes con LES.

Futuros estudios complementarios en nuestro medio local y a nivel regional podrían evaluar anticuerpos antiC1q y deficiencia de C1q en pacientes con LES.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Fatemi A, Samadi G, Sayedbonakdar Z, Smiley A (2016) Anti-C1q antibody in patients with lupus nephritic flare: 18-month follow-up and a nested case–control study. *ModRheumatol* 2016, 26:233–239
2. Belot A, Cimaz R Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *PediatrRheumatol* 2012 vol. 10:21
3. E. Cozzani, M. Drosera, G. Gasparini, and A. Parodi, “Serology of lupus erythematosus: correlation between immunopathological features and clinical aspects,” *Autoimmune Diseases*, vol. 2014, Article ID 321359, 13 pages.
4. Martens HA, Zuurman MW, de Lange AH, et al. Analysis of C1q polymorphisms suggests association with systemic lupus erythematosus, serum C1q and CH50 levels and disease severity. *Ann Rheum Dis* 68:715–720, 2009
5. Trendelenburg, M. et al. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant* 21, 3115–3121 (2006). 19.
6. G. Moroni, S. Quaglini, A. Radice et al., “The value of a panel of autoantibodies for predicting the activity of lupus nephritis at time of renal biopsy,” *Journal of Immunology Research*, vol. 2015, 106904,
7. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365(22): 2110–21. 2.
8. Birmingham DJ, Hebert LA. The complement system in lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2015; 35: 444–454.
9. Flierman et al. Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies in the development of lupus nephritis: a hypothesis. *Mol Immunology* 2007; 44: 133



10. Yunxai Yu et al. Association between C1q, TRAIL, and Tim-1 Gene Polymorphisms and Systemic Lupus Erythematosus. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* volume 22, number 9, 2018
11. Juyoun Kim et al. Clinical Significance of Serum C1q-Circulating Immune Complexes in Patients with Lupus Nephritis. *The Journal of the Korean Rheumatism Association* 2010 Dec, 17(4): 393-399
12. Siegert. CE, Daha. MR, Tseng. C, Coremans. I, Breedveld. FC, Predictive value of IgG Autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1993. Vol 52. Pag 851 – 856.
13. Hernández Y, Brizuelas L, Hernández C. Lupus de inicio tardío. Presentación de caso. *Revista Cubana de Reumatología*. 2012;(19):1-5.
14. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86.
15. Lu TY et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum*. 2009 15;61:482-7.
16. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010; 39: 238-244.
17. N. Costedoat-Chalumeau Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum*, 54 (2006), pp. 3284-3290
18. Gordon C et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18:257-63

19. Disease activity assessment in SLE: Do we have the right instruments? *Ann Rheum Dis*, 66 (2007), pp. i61-i64
20. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: *Ann Rheum Dis*, 69 (2010), pp. 2074-2082
21. B. E. Gilliam, A. K. Ombrello, R. W. Burlingame, P. H. Pepmueller, and T. L. Moore, "Measurement of autoantibodies in pediatric-onset systemic lupus erythematosus and their relationship with disease-associated manifestations," *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 41, no. 6, pp. 840–848, 2012.
22. Armando Calvo et al. Clinical picture of systemic lupus erythematosus in a public general hospital. *Journal of Clinical Rheumatology* 2006; 12: 96-5.
23. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1706–13.
24. Yee CS, Su L, Toescu V, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology* 2015;54:836–43.
25. Hanly JG, Su L, Urowitz MB, et al. A longitudinal analysis of outcomes of lupus nephritis in an international inception cohort using a multistate model approach. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1932–44.
26. Kalunian KC, Kim M, Xie X, et al. Impact of standard of care treatments and disease variables on outcomes in systemic lupus erythematosus trials: analysis from the Lupus foundation of america collective data analysis initiative. *Eur J Rheumatol* 2016;3:13–19.

27. Kim M, Merrill J, Kalunian K, et al. Brief Report: Longitudinal Patterns of Response to Standard of Care Therapy for Systemic Lupus Erythematosus: Implications for Clinical Trial Design. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:785–90.
28. Meyer. O, Nicaise. PR, Cadoudal. N, Grootenboer. SM, Palazzo.E, Hayem. G, Dieudé. P, Chollet. SM, Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus, Paris, France, *Arthritis Research & Therapy*, 2009. Vol 11. Pag 1- 8
29. Moura. C, Lima. I; Anti-C1q Antibodies: Association With Nephritis and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus; *Journal of Clinical Laboratory Analysis*; 2009. Vol 23. Pag 10- 23.
30. Meyer. O, Nicaise. PR, Cadoudal. N, Grootenboer. SM, Palazzo.E, Hayem. G, Dieudé. P, Chollet. SM, Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus, Paris, France, *Arthritis Research & Therapy*, 2009. Vol 11. Pag 1- 8
31. Sinico. RA, Radice. A, Ikehata. M, Giammarresi. G, Corace. C, Arrigo. G, Bollini. B, Vecchi. M, Anti-C1q Autoantibodies in Lupus Nephritis Prevalence and Clinical Significance, Palermo, Italy, *New York Academy of Sciences*, 2005. Vol 1050. Pag 193 – 200.
32. Isenberg D, Gordon C, Licu D, et al. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis* 2015;74:2006–15.
33. Furie RA, Leon G, Thomas M, et al. A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1667–75.

34. D. Y. Yap and K. N. Lai, "Pathogenesis of renal disease in systemic lupus erythematosus-the role of autoantibodies and lymphocytes subset abnormalities," *International Journal of Molecular Sciences*, 2015 vol. 16, no. 4, pp. 7917–7931.

## ANEXO

### ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (SLEDAI)

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granuloso.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
<b>PUNTUACION TOTAL</b>		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	