

**CORRELACION ENTRE LA PRESENCIA DE
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES SERICOS Y LA
ACTIVIDAD CLINICA DEL LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO.**

* José A. del Giudice Knipping

** Eugenia Fishbein

x Alejandro Ruiz-Arguelles

xx Donato Alarcón-Segovia.

Del Departamento de Inmunología y Reumatología, Ins-
tituto Nacional de la Nutrición, México 22, D. F., México.

ABREVIATURAS

AANs: anticuerpos antinucleares; LEG: lupus eritema-
toso generalizado; DNA: desoxiribonucleoproteína; TFcy:
células T supresoras; Hb: hemoglobina, Hcto: hematócrito;
VSG: velocidad de sedimentación globular; X²: chicua-
drada; SNC: sistema nervioso central; Ac: anticomplemen-
tarios; (-): negativo; (+): positivo; H: homogéneo; P: peri-
férico; M: moteado; DNAn: DNA nativo; PDN: prednisona;
ECG: electrocardiograma; N: núcleo; NP: nucleoproteína;
NS: no significativo; DNAd: DNA desnaturalizado; CIEF:
contraelectroforesis; IF: inmunofluorescencia.

* "Fellow" en Reumatología. Actualmente Médico Ayu-
dante del Servicio Reumatología Hospital Dr. Francis-
co E. Moscoso Puello, Santo Domingo, R. D.

** Encargada — Jefe Laboratorio de Inmunología.

x "Fellow" en Inmunología.

xx Profesor y Jefe del Departamento Inmunología y Reu-
matología Instituto Nacional de la Nutrición.

La descripción hecha por Hargraves y colaboradores del
fenómeno de la célula L-E en 1948¹, constituye la primera
evidencia de la presencia de anticuerpos antinucleares
(AANs) en el lupus eritematoso generalizado (LEG). A pe-
sar de que al momento de su descripción este fenómeno
no fue interpretado como tal, la demostración posterior de
que la porción reactiva del suero radicaba en la fracción de
la gamaglobulina², que estaba específicamente dirigida
contra desoxiribonucleoproteínas (DNA)^{3,4}, y que la fa-
gocitosis en el proceso de la formación de la célula L-E re-
quiere de complemento⁵, constituyeron fuertes evidencias
a favor de que el proceso subyacente a este fenómeno era
el de una reacción antígeno-anticuerpo. No obstante de que
éste era un fenómeno que se producía en el laboratorio po-
día ser el reflejo del proceso que ocurre in vivo con el
desarrollo último de los cuerpos hematoxilínicos en las le-
siones de lupus, los cuales son considerados desde hace
mucho tiempo como patognomónicos por los histopatólo-
gos⁶.

En la actualidad se reconocen una amplia gama de auto-
anticuerpos en el LEG, que incluyen tanto los específicos
contra tejidos como los que no lo son, 7, 8, 9, 10. La

gran producción de autoanticuerpos puede ser la disfunción de las células T supresoras (TFcy) sobre las células B, defecto éste que ha sido demostrado tanto por pruebas funcionales así como por la demostración de que esta alteración funcional radica en la disminución de las células TFcy, y que este fenómeno correlaciona positivamente con la actividad del LEG.¹¹

La importancia patogénica de los AANs en el LEG ha sido implicada principalmente a 2 niveles: en la formación de complejos inmunes. De particular relevancia en este aspecto han sido los anticuerpos a:

DNA, de los cuales se han encontrado depósitos en riñón y otros tejidos¹² y en la generación y/o perpetuación de la pérdida de la función supresora a través de la penetración del anticuerpo en células mononucleares vivas vía el receptor de la porción Fc de la IgG con la consecuente muerte celular.^{13, 14, 15.}

Hay evidencias acerca de la correlación entre la presencia de complejos inmunes circulantes y la actividad del LEG¹⁶, así como de linfopenia y actividad del LEG¹⁷⁻¹⁹. En lo que respecta a la correlación de la presencia de anticuerpos antinucleares con actividad del LEG los reportes han sido más contradictorios. Sin embargo, el consenso general es de que altos niveles de anticuerpos a DNA (captación de DNA) y la hipocomplementemia correlacionan con la presencia de nefropatía lúpica²⁰⁻²⁶. Sin embargo, los reportes recientes de la presencia de anticuerpos a DNA en sujetos normales²⁷, y en sujetos con otras enfermedades²⁸⁻³³, la observación de pacientes con captación de DNA persistentemente elevada pese a estar asintomáticos³⁴, y el denominado "lupus sub-clínico" o enfermedad mínima en los que hay brotes serológicos sin manifestaciones clínicas, y que posteriormente se negativizan sin tratamiento³⁵, han planteado interrogantes acerca de la utilidad y especificidad clínica de los AANs para la monitorización de los pacientes con LEG.

El objetivo del presente trabajo es el de valorar el status de los AANs en relación a los períodos de actividad clínica del LEG tomando en cuenta parámetros que no han recibido particular énfasis en la mayoría de los reportes a este respecto, tales como: 1)— El posible efecto de la aparición de AANs según el grado de actividad del LEG; 2)— El efecto del tratamiento con glucocorticoides debido a sus conocidos efectos en la redistribución de las células inmunocompetentes, su consecuente repercusión funcional, y sus efectos a nivel de inmunidad humoral³⁶, así como del tratamiento con inmunosupresores por sus efectos en el sistema inmune³⁷; 3)— El empleo simultáneo de 4 métodos para la detección de AANs (fijación de complemento, contraelectroforesis, inmunofluorescencia y captación de DNA), y C3, con lo que, al emplear múltiples antígenos y métodos que detectan diferentes propiedades de los anticuerpos se pueda disminuir parcialmente el problema de la heterogeneidad de los AANs^{38,39}

MATERIAL Y METODOS

Pacientes: Se seleccionaron 20 pacientes con LEG los cuales llenaban los criterios preliminares para la clasificación del LEG propuestos por la Asociación Americana de Reumatismo,¹ en base a que estos hubiesen sido seguidos por un tiempo mínimo de 1 año en la clínica de lupus del Instituto Nacional de la Nutrición.

Muestras de suero: Las muestras obtenidas a lo largo del período de seguimiento de los pacientes en estudio fueron almacenadas a -35°C , para descongelarse por única vez al momento de su estudio. Se estudiaron un total de 607 muestras.

Actividad clínica: Se revisaron los expedientes clínicos de cada paciente y se determinó para la fecha correspondiente a cada muestra del suero los siguientes datos: a)— Tipo de tratamiento, y tiempo de estar recibiendo éste; con lo que se subdividió cada fecha en particular en: tratados (si recibían el equivalente de 7.5 mg. o más de PDN*, y/o inmunosupresores) y no tratados, aquellos que solo recibían el equivalente de 5 mg. o menos de PDN, u otro anti-inflamatorio no esteroideo. b)— Grado de actividad clínica del LEG en la fecha correspondiente a cada muestra de suero, así como en la consulta previa y siguiente a la del momento del estudio; determinándose de igual manera la duración aproximada del grado de actividad clínica correspondiente a la fecha del estudio.

La actividad clínica se gradó en base a la siguiente clasificación arbitraria:

1.— Inactivos: Aquellos pacientes asintomáticos, y con exploración física negativa.

2.— Moderadamente activos: Los que tenían actividad moderada, que impidiese disminuir o continuar el descenso de los esteroides; o en los que hubo necesidad de agregar anti-inflamatorios no esteroides para el control de manifestaciones menores.

3.— Activos: Aquellos que presentaron brotes de actividad franca de cualquier tipo, y que requirió tratamiento específico.

4.— Muy activos o graves: Definiéndose de esta manera las situaciones en las que el carácter de las manifestaciones ponían en peligro la vida del paciente, y no podían ser manejados de manera ambulatoria, requiriéndose internamiento para tal efecto.

c)— En todas las fechas en que se obtuvieron muestras para los estudios de AANs y C3, se hicieron además determinaciones de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hcto), velocidad de sedimentación globular (VSG) por el método de Wintrobe, conteo total y diferencial de leucocitos y análisis del sedimento urinario.

Anticuerpos antinucleares y C3: Se determinaron los AANs por los métodos siguientes:

Fijación de complemento, utilizando como antígenos núcleos de timo de ternera, nucleoproteínas, DNA nativo y DNA desnaturizado según ha sido descrito.²

Inmunofluorescencia indirecta utilizando estómago y riñón de rata como sustrato y anti-inmunoglobulina humana polivalente marcada con fluorescencia.

Contraelectroforesis, utilizando como antígenos nucleoproteínas solubles, DNA nativo y desnaturizado, y la fracción Sm del antígeno nuclear extraíble.³

Captación de DNA por el método de Farr modificado según descrito por Leukonia y colaboradores.⁴

Se determinó C3 por inmunodifusión radial en placas de agar con el anticuerpo específico (Behring-werke, AG Marburg Lahn, West Germany).

Análisis estadístico: Se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado (χ^2) para análisis de tablas de contingencia.

Se estableció el carácter discriminatorio de los métodos descritos para AANs y C3 en lo que a sus correlaciones con actividad se refiere, determinándose la sensibilidad y la especificidad de cada método, estando la sensibilidad dada por la proporción de pacientes activos que son positivos para el método en cuestión, y, la especificidad se definió como la proporción de pacientes inactivos que son negativos.⁵

RESULTADOS

Características de los pacientes: Los 20 pacientes estudiados eran del sexo femenino. En la Tabla I se muestran las principales características clínicas del LEG. La edad promedio de inicio del padecimiento fue de 28.3 años; el tiempo promedio de evolución fue de 12.4 años y el de seguimiento de los mismos en nuestra consulta fue de 6.7 años. Las manifestaciones clínicas estuvieron distribuidas como sigue: Artritis 100 o/o, fiebre 85 o/o, mucocutáneas 80 o/o, serositis 65 o/o, nefropatía 35 o/o y fenómeno de Raynaud 30 o/o; tres pacientes tuvieron miocarditis (documentada por ECG y/o ecocardiograma), uno tuvo púrpura trombocitopénica, y

TABLA No.1

Paciente	Edad en años de inicio del LEG	Tiempo evolución (años)	Tiempo seguimien- (años)	Artritis	Serositis*	Mucocu- táneas	Nefropa- tía**	Vasculi- tis	Compromi- so SNC	Púrpura tromboci- topenia	Miocardí- tis*	Fiebre	Fenómeno de Raynaud	Manifestación (es) predominante (s)
1	24	8	3	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	Renal
22	40	10	6	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	Renal-serositis-articular
3	20	6	5	+	-	+	-**	-	-	-	-	+	-	cutánea
4	51	2	1	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	fiebre-serositis-articular
5	25	1	1	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	renal
6	40	20	10	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	serositis-cutánea
7	27	9	8	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	articular-cutánea-serositis
8	15	30	10	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	serositis-articular
9	37	25	9	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	cutánea-articular
10	18	11	2 1/2	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	renal-vasculitis
11	27	21	7 1/2	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	articular-miocarditis-cutánea
12	16	16	11	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	cutánea-articular
13	14	18	9 1/2	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	afección SNC-articular
14	65	10	7 1/2	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	miocardio-pericarditis
15	18	8	7 1/2	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	renal-cutánea-articular
16	19	11	3 1/2	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	articular
17	38	13	6	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	articular
18	19	8	8	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	articular-cutánea
19	27	10	9	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	cutánea-articular
20	27	11	8 1/2	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	articular-cutánea-serositis

* Los pacientes marcados como \pm corresponden a los que tuvieron brotes esporádicos de estas manifestaciones.

** No se pudo evaluar presencia nefropatía por nefropatía diabética activa.

uno tuvo afección del SNC (vasculitis en el territorio de la cerebral media).

En 5 de los 7 pacientes que presentaron afección renal clínica ésta se documentó por biopsia renal, tres de los cuales correspondieron a glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria, uno a glomerulonefritis mesangial difusa, y uno a GMN proliferativa difusa siendo en los dos restantes la principal manifestación de la enfermedad (pacientes 1 y 5).

I. CORRELACION ENTRE ACTIVIDAD DEL LEG Y AANs.

1) Fijación de complemento:

a) Como se muestra en la Tabla II hubo una alta correlación al comparar los diferentes grados de actividad con los resultados de AANs por fijación de complemento, siendo mayor la proporción relativa de sueros positivos (+) a mayor grado de actividad, ocurriendo esto mismo aunque en menor grado para los sueros con actividad anti-complementaria, mientras que para los sueros negativos (-) ocurrió lo contrario; correlación ésta que tuvo el mismo grado de significancia tanto al tomar en cuenta el si los pacientes recibían o no tratamiento ($\chi^2 = 62.854$, $P < 0.00025$), como al no tomar en consideración esta variable ($\chi^2 = 29.8106$, $P < 0.00025$).

b) Por la posibilidad de que el subdividir los pacientes según grados de actividad pudiese influir en los valores de χ^2 , se comparó la prevalencia de sueros positivos, anticomplementarios (Ac) y negativos en pacientes inactivos vs. activos (totales) (Tabla III) encontrándose de igual manera una correlación altamente significativa ($\chi^2 = 32.729$, $P < 0.00025$), la cual solo mostró una discreta disminución si se excluía el tratamiento como variable ($\chi^2 = 15.009$,

TABLA III

FIJACION DE COMPLEMENTO CORRELACION ENTRE INACTIVOS Y ACTIVOS TOTALES.

	Positivos		Anticomplementarios		Negativos	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos (265)	32	23	13	4	113	80
Activos (320)	77	31	22	6	142	42

$\chi^2 = 32.729 = P 0.00025$.

$\chi^2 = 15.099 = P 0.0005$ (tomando en cuenta tratamiento).

$\chi^2 = 13.955 = (+) \text{ vs. } (-) = P 0.00025$ (sin tomar en cuenta tratamiento).

$P < 0.0005$). Dado el número relativamente bajo, así como la diversidad de causas, de los sueros anticomplementarios, éstos se excluyeron para así comparar inactivos y activos vs. positivo y negativo, siendo esta correlación también altamente significativa ($\chi^2 = 13.955$, $P < 0.00025$).

c) Antígenos: La distribución porcentual de los antígenos a los cuales estaban dirigidos los 164 sueros que fueron positivos, fue como sigue (Tablas IV, V y VI): núcleos 149/164, 90.9 o/o; DNAd 129/164, 78.78 o/o; DNAn 121/164, 73.8 o/o y NP 117/164, 71.3 o/o, de lo que se desprende que los núcleos constituyen el antígeno al que hay anticuerpos más frecuentemente, de manera tal que aumenta la sensibilidad del método en un 12.2 o/o vs. DNAd, en 17.1 o/o vs. DNAn, y en un 19.6 o/o vs. la NP. Estos hallazgos que son compatibles con la heterogeneidad de los anticuerpos en el LEG^{38,39}, y evidenciados aquí con el antígeno que contiene más determinantes antigénicas.

Al relacionar la prevalencia de los diferentes antígenos en inactivos y activos con y sin tratamiento (ver Tabla V), se encontró una discreta tendencia al aumento de la prevalencia de los antígenos individuales en los inactivos que en los activos, siendo más marcado en los que no recibían tratamiento. No obstante, esta desviación no alcanzó significado estadístico en los tratados ($\chi^2 = 0.029$, $P < 0.49$), ni en los no tratados ($\chi^2 = 3.016$, $P < 0.20$), lo cual traduce que en los pacientes inactivos hay una discreta tendencia a detectar anticuerpos dirigidos contra varios de los 4 antígenos empleados que la encontrada en los activos, siendo esto más evidente en los pacientes no tratados, pero sin alcanzar significado estadístico.

d) Sensibilidad y especificidad de la prueba de fijación de complemento (Ver Tabla III).

-Sensibilidad:

Total - 136/320 - 42.5 o/o.

Con tratamiento - 99/241 - 41.1 o/o.

Sin tratamiento - 37/79 - 46.8 o/o.

TABLA II
DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR FIJACION DE COMPLEMENTO

	Positivos		Anticomplementarios		Negativos	
	Con Tratamiento No. (o/o)	Sin Tratamiento No. (o/o)	Con Tratamiento No. (o/o)	Sin Tratamiento No. (o/o)	Con Tratamiento No. (o/o)	Sin Tratamiento No. (o/o)
Inactivos (265)	32 (12.1)	24 (8.7)	13 (4.9)	4 (1.5)	113 (42.6)	80 (30.2)
Moderadamente Activos (216)	50 (23.2)	15 (6.9)	17 (7.9)	2 (0.9)	103 (47.7)	29 (13.4)
Activos (101)	26 (25.7)	14 (13.9)	5 (4.9)	3 (2.9)	39 (38.6)	13 (13.0)
Muy Activos o Graves (3)	1 (33.3)	2 (66.6)	0	0	1 (33.3)	0

$\chi^2 = 62.8543 = P 0.00025$

$\chi^2 = 29.8106 = P 0.00025$ (sin tomar en cuenta tratamiento).

TABLA IV

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS ANTIGENOS EN LOS CASOS POSITIVOS POR FIJACION DE COMPLEMENTO.

	Positivos							
	Con Tratamiento				Sin Tratamiento			
	N	NP	DNA _n	DNA _d	N	NP	DNA _n	DNA _d
Inactivos	29	24	24	27	24	20	20	20
Moderadamente Activos	47	36	38	40	14	10	13	10
Activos	21	18	17	22	12	6	7	7
Muy Activos o Graves	1	1	1	1	1	2	1	2

—Especificidad:

Total — 193/265 — 72.8 o/o.

Con tratamiento — 113/158 — 71.5 o/o

Sin tratamiento — 80/107 — 74.8 o/o.

Como puede notarse la fijación de complemento es considerablemente más específica que sensible, y tanto la sensibilidad como la especificidad se ven ligeramente disminuidas al estar el paciente recibiendo tratamiento.

TABLA V

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS ANTIGENOS EN LOS CASOS POSITIVOS POR FIJACION DE COMPLEMENTO.

	N		NP		DNA _n		DNA _d	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)
Inactivos (32,24, 20)	29 (90.6)	24 (100)	24 (75)	20 (83.3)	24 (75)	20 (83.3)	27 (84.4)	20 (100)
Activos	69 (89.6)	27 (87.1)	55 (71.4)	18 (58.1)	56 (72.7)	21 (67.7)	63 (81.8)	19 (61.3)

2) — Contrainmunolectroforesis (CIEF).

a) — En la Tabla VII se muestran los datos correspondientes a la correlación de los diferentes grados de actividad contra la positividad o negatividad de los AANs detectados por contrainmunolectroforesis donde se nota una clara tendencia al aumento de los anticuerpos positivos al aumentar la actividad, correlación que fue altamente significativa tanto al tomar en cuenta el tratamiento ($\chi^2 = 67.558, P < 0.00025$), como al no considerar este parámetro ($\chi^2 = 33.767, P < 0.00025$).

b) — De igual manera hubo una alta correlación al comparar activos e inactivos, contra positivos y negativos (ver Tabla VIII), la cual se observó tanto al tomar en cuenta el hecho de si recibían o no tratamiento ($\chi^2 = 28.740, P < 0.00025$), como cuando éste no se tomó en consideración ($\chi^2 = 11.240, P < 0.00025$).

c) — Sensibilidad y especificidad de la CIEF (ver Tabla VIII).

— Sensibilidad

Total — 26/320 — 8.1 o/o.

Con tratamiento — 19/241 — 7.9 o/o.

Sin tratamiento — 7/79 — 8.9 o/o.

— Especificidad:

Total — 260/265 — 98.1 o/o.

Con tratamiento — 157/168 — 99.4 o/o.

Sin tratamiento — 103/107 — 96.3 o/o.

TABLA VI

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS ANTIGENOS EN LOS CASOS POSITIVOS POR FIJACION DE COMPLEMENTO.

	N		NP		DNA _n		DNA _d	
	No.	(o/o)	No.	(o/o)	No.	(o/o)	No.	(o/o)
	Inactivos (56)	53	(94.6)	44	(78.6)	44	(18.6)	47
Activos (108)	96	(88.9)	73	(67.6)	77	(71.3)	82	(75.9)

TABLA VII

DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR CONTRAINMUNOELECTROFORESIS.

	Positivos				Negativos			
	Con Tratamiento		Sin Tratamiento		Con Tratamiento		Sin Tratamiento	
	No.	(o/o)	No.	(o/o)	No.	(o/o)	No.	(o/o)
Inactivos (265)	1	(0.37)	4	(1.6)	157	(59.4)	103	(38.9)
Moderadamente Activos (216)	8	(3.7)	1	(0.46)	163	(75.4)	44	(20.5)
Activos (101)	11	(10.9)	5	(5.0)	58	(57.4)	27	(26.7)
Muy Activos o Graves (3)	0	0	1	(33.3)	1	(33.3)	1	(33.3)

$\chi^2 = 67.558 = P < 0.00025$.

$\chi^2 = 33.767 = P < 0.00025$ (Sin tomar en cuenta tratamiento).

Como puede notarse, la CIEF correlacionó al tamente con actividad a expensas casi exclusivamente de su alta especificidad, pero su baja sensibilidad la hace no elegible como prueba para monitorizar el status de los AANs en el LEG, a no ser que se utilice como prueba complementaria de las demás.

3) — Inmunofluorescencia (IF).

a) — La correlación de la actividad del LEG con la IF también mostró un alto grado de significado al comparar los diversos grados de actividad con la positividad o negatividad de los AANs detectados por este método (ver Tabla IX), tanto al tomar en cuenta el tratamiento ($\chi^2 = 44.642, P < 0.0025$), como cuando éste no se consideró ($\chi^2 = 18.950, P < 0.00025$).

TABLA VIII

CONTRAINMUNOELECTROFORESIS. CORRELACION ENTRE INACTIVOS Y ACTIVOS TOTALES.

	Positivos		Negativos	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
	Inactivos (265)	1	4	157
Activos (320)	19	7	222	72

$\chi^2 = 28.740 = P < 0.00025$.

$\chi^2 = 11.240 = P < 0.005$ (Sin tomar en cuenta tratamiento).

b) — La correlación se mantuvo al comparar inactivos y activos contra negativos y positivos (ver Tablas X, XI y XII), siendo el valor de $\chi^2 = 30.126, P < 0.00025$ al tomar en cuenta el tratamiento, y de $\chi^2 = 12.112, P < 0.0005$, cuando no se tomó en consideración.

c) — Patrones de IF: Hubo 312 casos de AANs positivos por IF (ver Tablas XI y XII). El patrón más frecuentemente detectado fue el homogéneo (92.9 o/o), seguido en orden descendente de frecuencia por el periférico (31.7 o/o), y por el patrón moteado (16.3 o/o).

Al comparar la distribución de patrones de IF entre inactivos y

TABLA IX

DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR INMUNOFLOURESCENCIA.

	Positivos				Negativos			
	Con Tratamiento		Sin Tratamiento		Con Tratamiento		Sin Tratamiento	
	No.	(o/o)	No.	(o/o)	No.	(o/o)	No.	(o/o)
Inactivos (265)	68	(25.7)	54	(20.4)	89	(33.6)	54	(20.4)
Moderadamente Activos (213)	93	(43.7)	26	(12.2)	76	(35.7)	18	(8.4)
Activos (98)	44	(44.9)	24	(24.5)	22	(22.4)	8	(8.2)
Muy Activos o Graves (3)	1	(33.3)	2	(66.6)	0	0	0	0

$\chi^2 = 44.642 = P < 0.00025$

$\chi^2 = 13.950 = P < 0.00025$ (Sin tomar en cuenta tratamiento)

TABLA X

INMUNOFLUORESCENCIA. CORRELACION ENTRE INACTIVOS Y ACTIVOS TOTALES.

	Positivos		Negativos	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos (265)	68	54	89	54
Activos (314)	138	52	98	26

 $\chi^2 - 30.126 - P < 0.00025$. $\chi^2 - 12.112 - P < 0.0005$ (Sin tomar en cuenta tratamiento).

activos (ver Tabla XIII) se encontró una clara tendencia hacia el aumento de la prevalencia de los patrones periféricos y moteado en los pacientes activos ($\chi^2 - 13.421$, $P < 0.0125$), siendo esta desviación a expensas de los que no recibían tratamiento, ya que al compararlos separadamente, ésta no alcanzó significado estadístico en los que recibían tratamiento ($\chi^2 - 0.180$, $p = NS$), mientras que en los no tratados fue altamente significativa ($\chi^2 - 12.105$, $P < 0.0025$). Estos hallazgos traducen un aumento de los patrones mixtos en los activos a expensas de los patrones periféricos y moteado, ya que la distribución porcentual del patrón homogéneo en los activos sin tratamiento fue de 96.2 o/o, y que como puede notarse este fenómeno es parcialmente reversible con tratamiento.

d) Sensibilidad y especificidad de la IF (ver Tabla X).

-Sensibilidad:

Total - 190/314 - 60.5 o/o.

Con tratamiento - 138/236 - 58.5 o/o.

Sin tratamiento - 52/78 - 66.7 o/o.

-Especificidad:

Total - 143/265 - 54.0 o/o.

Con tratamiento - 89/157 - 56.7 o/o.

Sin tratamiento - 54/108 - 50 o/o.

TABLA XI

INMUNOFLUORESCENCIA. DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS PATRONES EN LOS SUEROS POSITIVOS.

	Positivos					
	Con Tratamiento			Sin Tratamiento		
	H	P	M	H	P	M
Inactivos	61	21	11	52	11	3
Modestamente Activos	86	33	13	24	8	5
Activos	40	16	11	24	9	7
Muy Activos o Graves	1	0	0	2	1	1

Como puede notarse la IF es más sensible que específica y esta sensibilidad se ve disminuida por el tratamiento. Un hecho aparentemente paradójico es el de que el tratamiento aumenta la especificidad, pero esto podría ser el reflejo de pacientes inactivos tanto clínica como subclínicamente en el grupo de los no tratados.

4) Captación de DNA (Ver Tabla XIV).

a) Los niveles de captación de DNA mostraron de igual manera un alto índice de correlación con los diferentes grados de actividad, habiéndose gradado ésta como normal (<36. o/o), moderadamente elevada (36-50 o/o), y alta (>50. o/o); siendo el grado de correlación de $\chi^2 - 62.022$, $P < 0.00025$, cuando se tomó en cuenta el tratamiento, y de $\chi^2 - 28.371$, $P < 0.00025$ al no considerarse éste.

b) Al compararse pacientes inactivos con los activos totales (ver Tabla XIV) se mantuvo el mismo grado de significado estadístico ($\chi^2 - 32.096$, $P < 0.00025$), con solo discreta disminución de la misma si no se toma en consideración el tratamiento ($\chi^2 - 15.006$, $P < 0.0005$). Se correlacionaron de igual manera pacientes inactivos y activos contra captación <36 y >36, sin tomar en cuenta el tratamiento, siendo igualmente muy significativa ($\chi^2 - 11.319$, $P < 0.0005$).

c) Sensibilidad y especificidad de la captación de DNA.

-Sensibilidad:

Total - 145/303 - 47.9 o/o.

Con tratamiento - 107/229 - 46.7 o/o.

Sin tratamiento - 38/74 - 51.4 o/o.

-Especificidad:

Total - 172/260 - 66.2 o/o.

Con tratamiento - 101/160 - 63.1 o/o.

Sin tratamiento - 71/100 - 71 o/o.

TABLA XII

PATRONES DE INMUNOFLUORESCENCIA. PROPORCION DE POSITIVOS TOTALES.

Con Tratamiento	Homogéneo		Periférico		Moteado						
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento					
	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)					
188	(91.3)	102	(96.2)	70	(34.0)	29	(27.4)	35	(17.0)	16	(15.1)
290	(92.9)			99	(31.7)			51	(16.3)		

Datos éstos que traducen que la captación de DNA es más específica que sensible, y que tanto la sensibilidad como la especificidad se ven disminuidas por el tratamiento; y hay que destacar el hecho de que la sensibilidad del método podría verse disminuida debida a que la línea de corte (<36 o/o) determinada en sueros de sujetos normales, esté reflejando la presencia de AANs en ellos, tal y como ha sido descrito²⁷, y esto impida detectar los AANs en un gran número de pacientes.

5) C3 (ver Tablas XV y XVI).

a) Se compararon valores normales de C3 (>80mg.o/o) moderadamente bajos (50-80 mg.o/o), y bajos (<50 mg.o/o) con los diferentes grados de actividad siendo ésta altamente significativa tanto al considerar la variable del tratamiento ($\chi^2 - 70.653$, $P < 0.00025$) como cuando ésta no se tomó en cuenta ($\chi^2 - 32.595$, $P < 0.00025$).

b) Al comparar inactivos y activos totales con los niveles de C3 se encontró de igual manera un alto índice de correlación (ver Tabla XVI), con $\chi^2 - 38.076$, $P < 0.00025$ y al no considerarse el tratamiento fue de $\chi^2 - 27.036$, $P < 0.00025$. Se correlacionó de igual manera inactivos y activos vs. C3 >80 y <80, con lo que también se obtuvo un alto grado de significado ($\chi^2 - 11.374$, $P < 0.0005$).

c) Sensibilidad y especificidad del C3 (ver Tabla XV).

-Sensibilidad:

Total - 259/329 - 78.7 o/o.

Con tratamiento - 206/247 - 83.4 o/o.

Sin tratamiento - 53/82 - 64.6 o/o.

-Especificidad:

Total - 93/278 - 33.5 o/o.

Con tratamiento - 56/173 - 32.4 o/o.

Sin tratamiento - 37/105 - 35.2 o/o.

TABLA XIII

DISTRIBUCION DE LOS PATRONES DE INMUNOFLUORESCENCIA EN INACTIVOS Y ACTIVOS

	Homogéneo		Periférico		Moteado							
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento						
	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)						
Inactivos (68,54)	61	(89.7)	52	(96.3)	21	(30.9)	54	(20.4)	11	(16.2)	3	(5.6)
Activos (138,52)	126	(91.3)	50	(96.2)	49	(35.5)	18	(34.6)	24	(17.4)	13	(25.0)

 $\chi^2 - 13.421 - P < 0.0125$ $\chi^2 - 0.180 - P < 0.475$ (Tomando en cuenta tratamiento) $\chi^2 - 12.105 - P < 0.0025$ (Sin tomar en cuenta tratamiento).

Hay dos hechos a destacar en lo que concierne a la sensibilidad y especificidad del C3, y son: la ocurrencia de hipocomplementemia persistente en algunos pacientes, y la ocurrencia aunque menos frecuente de casos en que el C3 se comporta como reactante de fase aguda (valores superiores a 120) al inicio de un brote de actividad.

II. CORRELACION DE LOS METODOS.

1)– Correlación de C3 con AANs (ver Tabla XVII).

TABLA XIV

CAPTACION DE DNA. CORRELACION ENTRE INACTIVOS Y ACTIVOS TOTALES.

	<36		36-50				>50	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)
Inactivos (260)	101 (38.8)	71 (27.3)	26 (10.0)	19 (7.3)	33 (12.7)	10 (3.9)		
Moderadamente Activos (205)	90 (43.9)	22 (10.7)	33 (16.1)	8 (3.9)	41 (20)	11 (5.4)		
Activos (95)	32 (33.7)	14 (14.7)	9 (9.5)	5 (5.3)	23 (24.2)	12 (12.6)		
Muy Activos o Graves (3)	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (66.6)		

$\chi^2 - 62.022 - P < 0.00025$.
 $\chi^2 - 28.371 - P < 0.00025$ (sin tomar en cuenta tratamiento).

Se compararon los niveles de C3 con la positividad y negatividad de los AANs por los métodos descritos, siendo ésta como sigue:
 a)– C3 vs. fijación de complemento: Al compararse con las tres variables de la fijación de complemento hubo una correlación significativa ($\chi^2 - 8.810, P < 0.05$), la cual aumentó al compararse exclusivamente con los sueros positivos y negativos por fijación de complemento ($\chi^2 - 6.217, P < 0.025$).
 b)– La correlación con IF fue igualmente positiva ($\chi^2 - 4.841, P < 0.05$).
 c)– Al comparar los niveles de C3 con la CIEF no hubo correlación ($\chi^2 - 3.326, P < 0.10-NS$).
 d)– La mayor correlación fue la encontrada entre los niveles de C3 y la captación de DNA ($\chi^2 - 7.606, P < 0.0125$). La interpretación de estos datos requieren el tomar en cuenta algunas variables que pudieran estar influyendo de manera positiva o negativa en la misma, tales que como se sabe no todos los anticuerpos son fijadores de complemento⁴⁴, y no necesariamente todas las correlaciones positivas son indicadores de esta propiedad de los anticuerpos, ya que puede ser el reflejo de dos variables que aisladamente mostraron correlación con un parámetro común que en este caso es la actividad. Otro factor es el hecho ya mencionado de la hipocomplementemia persistente y/o el de los en que el C3 se comporta como reactante de fase aguda, situaciones éstas ambas en que las fluctuaciones de C3 y AAN pudieran ser disimiles; y por último el hecho de que los anticuerpos que fijan complemento pudieran no detectarse cuando hay hipocomplementemia, debido a que estén unidos en forma de complejos inmunes.

2)– Correlación de captación de DNA con fijación de complemento (ver Tabla XVIII).

TABLA XIVb

CAPTACION DE DNA. CORRELACION ENTRE INACTIVOS Y ACTIVOS TOTALES.

	C3 Captación					
	<36		36-50		>50	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos (260)	101	71	26	19	33	10
Activos (303)	122	36	42	13	65	25

$\chi^2 - 32.096 - P < 0.00025$.
 $\chi^2 - 15.006 - P < 0.0005$ (sin tomar en cuenta tratamiento).
 $\chi^2 - 11.319 - P < 0.0005$ (sin tomar en cuenta tratamiento) – <36 vs. >36.

TABLA XV

DETERMINACION C3

	>80 mg/dl.		50-80 mg/dl		<50 mg/dl	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)
Inactivos (278)	56 (20.1)	37 (13.3)	75 (27.0)	55 (19.8)	42 (15.1)	13 (4.7)
Moderadamente Activos (220)	28 (12.7)	18 (8.2)	77 (35.0)	20 (9.1)	69 (31.4)	8 (3.6)
Activos (106)	13 (12.3)	11 (10.4)	23 (21.7)	12 (11.3)	36 (34)	11 (10.4)
Muy Activos o Graves (3)	0	0	1 (33.3)	0	0	2 (66.6)

$\chi^2 - 70.653 - P < 0.00025$.
 $\chi^2 - 32.595 - P < 0.00025$ (sin tomar en cuenta tratamiento).

La correlación de los tres niveles descritos para la captación de DNA, con los sueros positivos, negativos y anticomplementarios por fijación de complemento fue altamente significativa ($\chi^2 - 33.657, P < 0.00025$), así como al compararlos con positivo y negativo exclusivamente ($\chi^2 - 32.230, P < 0.00025$), hecho éste que refleja evidentemente el aumento de los anticuerpos positivos detectados por fijación de complemento a medida que aumenta la captación de DNA, pero sin que pueda afirmarse que esto ocurra a expensas de un antígeno en particular en el caso de la fijación de complemento (ver distribución porcentual de antígenos en Tabla XVIII), como sería el DNAn que es el que se detecta en la captación de DNA.

TABLA XVI

CORRELACION ENTRE INACTIVOS Y ACTIVOS TOTALES.

DETERMINACION C3

	>80 mg/dl.		50-80 mg/dl		<50 mg/dl	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)
Inactivos (278)	56	37	75	55	42	13
Activos (329)	41	29	101	32	105	21

$\chi^2 - 38.076 - P < 0.00025$.
 $\chi^2 - 27.036 - P < 0.00025$ (sin tomar en cuenta tratamiento).
 $\chi^2 - 11.374 - <80 vs >80 - P < 0.0005$ (sin tomar en cuenta tratamiento).

3)– Correlación de IF con fijación de complemento (ver Tabla XIX).

Se compararon los anticuerpos detectados por IF (negativos y los positivos distribuidos en los 8 patrones mostrados) con los detectados por fijación de complemento, obteniéndose un alto índice de correlación ($\chi^2 - 40.803, P < 0.00025$), grado de significado este que se mantuvo al compararlos exclusivamente con los negativos y positivos por la fijación de complemento ($\chi^2 - 30.833, P < 0.00025$); por la posibilidad de que el subdividir la IF en tantos parámetros pudiese influir en los valores de χ^2 se compararon negativos y positivos totales de la IF con los de fijación de complemento (positivos, negativos y anticomplementarios), siendo esta correlación también altamente significativa ($\chi^2 - 26.616, P < 0.00025$), la cual se mantuvo al correlacionar negativo y positivo vs. negativo y positivo detectados por ambos métodos ($\chi^2 - 19.929, P < 0.00025$).

En lo que se refiere a la distribución porcentual de los antígenos correspondientes a los casos positivos de la fijación de complemento según patrón de IF no se encontraron datos relevantes ya que la distribución fue similar a la descrita al hablar de fijación de complemento, excepto por discretas desviaciones correspondientes al patrón homogéneo-moteado que se asoció más, con DNAn y DNAd, y en el caso de patrón homogéneo-periférico y moteado en el que hubo predominio de DNAd (ver Tabla XIX); este hecho más el observado de mayor incidencia de patrones mixtos de IF a

TABLA XVII

CORRELACION DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES VS. C3

C3	Fijación de complemento		IF		CIEF		Captación de DNA	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	>36	<36
	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.
<50 (174)	59	102	105	69	11	163	81	93
50-80 (263)	60	177	129	131	8	255	108	145
>80 (161)	42	110	87	73	10	151	49	104

$\chi^2 - 8.810 - P < 0.05$ vs. (Fc todos).
 $\chi^2 - 6.217 - P < 0.025$ vs. FC (+) y (-)
 $\chi^2 - 4.841 - P < 0.05$ vs. IF
 $\chi^2 - 3.326 - P < 0.10$ vs. CIEF
 $-2 - 7.606 - P < 0.0125$ vs. Captación de DNA.

mayor actividad pudiera ser de interés, pero sin poder concluir al respecto.

4)- Correlación de IF y captación de DNA (ver Tabla XIXc).

La correlación de la IF (negativos y patrones de IF) con la captación de DNA no mostró significado estadístico ($\chi^2 - 19.639, P < 0.10$), ni al comparar IF negativo y positivo con la captación de DNA ($\chi^2 - 0.7036, P < 0.40$). Tampoco se encontró correlación al comparar positivo y negativo de la IF vs. >36 y <36 de la captación de DNA ($\chi^2 - 0.033, P < 0.45$).

La ausencia de correlación entre dos métodos que de manera aislada correlacionaron altamente con una variable común podría deberse a las diferencias encontradas tanto en la sensibilidad como en la especificidad de la IF y la captación de DNA (60.5 vs. 47.9 o/o, y 54 vs. 66.2 o/o, respectivamente) lo que a su vez podría ser un reflejo de que los métodos en efecto detectan anticuerpos con propiedades diferentes, por lo cual no correlacionan entre sí.

TABLA XVIII

CAPACIDAD ANTICORPORA	FIJACION DE COMPLEMENTO													
	(-)		N		NP		DNAa		DNAd		Ac		(+)	
	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)
<436 (1337)	243	(72.1)	63	(18.7)	47	(13.9)	49	(14.5)	51	(15.1)	28	(8.3)	66	(19.6)
436-50 (106)	61	(59.4)	34	(32.1)	29	(27.4)	30	(28.3)	30	(28.3)	6	(5.7)	37	(34.9)
>50 (142)	68	(47.9)	52	(36.6)	40	(28.2)	43	(30.3)	50	(35.2)	15	(10.6)	62	(43.6)

$\chi^2 - 33.657 - P < 0.00025$ - Captación de DNA vs. (+), Ac y (-)
 $\chi^2 - 32.230 - P < 0.00025$ - Captación de DNA vs. (+) y (-)

III. CORRELACION DE ACTIVIDAD DEL LEG CON OTRAS VARIABLES.

Debido a que para la gradación de la actividad del LEG no se tomaron en consideración los siguientes parámetros de laboratorio, los cuales son ampliamente aceptados como buenos indicadores de las variaciones de actividad, ¹⁹ se correlacionaron éstos con actividad con el objeto de establecer comparaciones con los valores de χ^2 obtenidas para las correlaciones de actividad con AANs.

a)- Hemoglobina (Hb): La Hb dividida como mayor y menor de 12 ¹⁹ se correlacionó con los diferentes grados de actividad (ver Tabla XX), mostrando un alto grado de significado, tanto al tomar en cuenta el tratamiento ($\chi^2 - 89.61, P < 0.00025$), como cuando éste no se tomó en consideración ($\chi^2 - 48.652, P < 0.00025$).

Se compararon de igual manera pacientes inactivos vs. activos totales para los valores citados de Hb, siendo igualmente significativa tanto al tomar en cuenta el tratamiento ($\chi^2 - 22.414, P < 0.00025$, ver Tabla XXb), como al no tomar en cuenta esta

TABLA XIX

CORRELACION ENTRE LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES DETECTADOS POR INMUNOFLUORESCENCIA CON LOS DETECTADOS POR:

	FIJACION DE COMPLEMENTO						CAPTACION DE DNA													
	(-)		N		NP		DNAa		DNAd		Ac		(+) 36		36-50		50			
	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)	No.	(n/o)		
Negativo	205	(73)	50	(17.8)	33	(11.7)	34	(12.1)	36	(12.8)	22	(7.8)	54	(19.2)	157	(57.9)	46	(17)	68	(25.1)
I Homógeno	127	(63.5)	53	(26.5)	46	(23)	47	(23.5)	51	(25.5)	13	(6.5)	60	(30.0)	120	(62.8)	32	(16.8)	39	(20.4)
N Periférico	6	(54.5)	4	(36.4)	4	(36.4)	4	(36.4)	4	(36.4)	1	(9.1)	4	(36.4)	6	(54.5)	2	(18.1)	4	(36.4)
O Motrado	3	(42.8)	3	(42.9)	4	(57.1)	3	(42.9)	4	(57.1)	0		4	(57.2)	2	(33.3)	0		4	(66.7)
U H - P	28	(47.5)	21	(35.6)	16	(27.1)	15	(25.4)	15	(25.4)	10	(16.9)	21	(35.6)	28	(47.5)	18	(30.5)	13	(22.0)
E H - M	6	(50)	5	(41.7)	4	(33.3)	6	(50)	6	(50)	0		6	(50)	7	(70)	1	(10)	2	(20)
C M - P	2	(50)	1	(25)	1	(25)	1	(25)	1	(25)	1	(25)	1	(25)	1	(25)	2	(50)	1	(25)
L Nuclear	1	(33.3)	2	(66.6)	2	(66.6)	2	(66.6)	2	(66.6)	0		2	(66.7)	1	(33.3)	0		2	(66.7)
A H-M-P	11	(39.3)	12	(42.9)	9	(32.1)	12	(42.9)	14	(50)	3	(10.7)	16	(57.0)	14	(50)	6	(21.4)	8	(28.6)

Excluyendo nuclear

$\chi^2 - 40.803 - P < 0.00025$ IF vs. fijación de complemento.
 $\chi^2 - 30.833 - P < 0.00025$ IF vs. fijación de complemento (+ y -)
 $\chi^2 - 19.639 - P < 0.10$ IF vs. captación de DNA.

variable aunque con sensible disminución del grado de significado estadístico ($\chi^2 - 6.489, P < 0.0125$).

b)- Cuenta de leucocitos (ver Tablas XXI y XXIb): Hubo correlación con actividad al comparar los leucocitos mayor o a menor de 4000 ¹⁹ vs. actividad si se consideraba la presencia o ausencia de tratamiento ($\chi^2 - 19.420, P < 0.0125$), cosa que no ocurrió al excluirse este parámetro ($\chi^2 - 2.556, P < 0.25$ -NS); observándose la misma distribución al comparar inactivos contra activos tratados y no tratados ($\chi^2 - 11.313, P < 0.0125$), la cual no correlacionó al no considerarse el tratamiento ($\chi^2 - 1.886, P < 0.10$).

c)- La cuenta de linfocitos (Tablas XXII y XXIIb) distribuidos en mayor o a menor de 1500, ¹⁹ mostró una alta correlación con los grados de actividad, ($\chi^2 - 37.952, P < 0.00025$), que se mantuvo aún al no tomar en cuenta el tratamiento ($\chi^2 - 17.842, P < 0.00025$).

Al comparar inactivos contra activos, la correlación fue significativa al considerarse el tratamiento ($\chi^2 - 15.409, P < 0.0025$), con disminución de la misma, al no considerarse éste ($\chi^2 - 6.629, P < 0.0125$).

d)- La VSG mantuvo el mismo grado de significado (ver Tablas XXIII y XXIIIb) al comparar las 4 variables mencionadas: VSG mayor o a menor de 20mm/hr vs. actividad tomando en cuenta tratamiento ($\chi^2 - 45.965, P < 0.00025$). VSG vs. actividad sin tomar en consideración el tratamiento ($\chi^2 - 26.979, P < 0.00025$) mayor a y menor de 20mm/hr vs. inactivos y activos totales tomando en cuenta el tratamiento ($\chi^2 - 40.234, P < 0.00025$), y sin tomar en cuenta el tratamiento ($\chi^2 - 24.034, P < 0.00025$).

IV. TENDENCIAS:

Con el objeto de establecer si hubo alguna tendencia en espe-

TABLA XIXb

IF (-) y (+) TOTALES vs. FIJACION DE COMPLEMENTO			
	Negativos	Anticomplementarios	Positivos
Negativos	205	22	54
Positivos	184	50	114

$\chi^2 - 26.616 - P < 0.00025$.
 $\chi^2 - 19.929 - P < 0.00025 - (-) \bar{y} (+) - (-) \bar{y} (+)$

cial de los pacientes estudiados en lo que se refiere a los AANs o C3, solo se encontró tendencia a la hipocomplementemia, y a la captación de DNA elevada, las cuales se definieron como la presencia de 50 o/o o más de los sueros estudiados 50mg o/o de C3, y 50 o/o o más de los sueros estudiados con captación mayor del 50 o/o.

Hubo 4 pacientes con tendencia a la hipocomplementemia (pacientes 1, 4, 15 y 16), que como puede notarse en la Tabla I, la manifestación predominante en éstos fue renal en dos, articular en otro y fiebre-serositis-articular en el restante. Los 3 pacientes con tendencia a la captación de DNA elevada correspondieron a 3 de los 4 que presentaron hipocomplementemia persistente (pacientes 1, 4 y 15), cuyas manifestaciones predominantes fueron renal en dos y fiebre-serositis-articular en el restante.

Los 5 pacientes restantes que presentaron afección renal no tuvieron ninguna tendencia a destacar en relación a los demás.

TABLA XIXc

	IF (-) y (+) TOTALES VS. CAPTACION DE DNA		
	<36	36-50	>50
Negativos	157	46	68
Positivos	179	61	73

$$\chi^2 - 0.7036 - P < 0.40$$

$$\chi^2 - 0.033 - P < 0.45 - \text{IF } (-) \text{ y } (+) \text{ vs. } 36 \text{ y } 36$$

TABLA XX

HEMOGLOBINA. CORRELACION DE PARAMETROS NO INMUNOLOGICOS CON LA ACTIVIDAD DEL LEG.

	>12		<12	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos	156	110	8	6
Moderadamente Activos	144	44	17	2
Activos	55	23	13	7
Muy Activos o Graves	0	0	1	2

$$\chi^2 - 89.61 - P < 0.0025$$

$$\chi^2 - 48.652 - P < 0.0025 \text{ (Sin tomar en cuenta tratamiento)}$$

TABLA XXb

HEMOGLOBINA. CORRELACION ENTRE INACTIVOS Y ACTIVOS TOTALES.

	>12		<12	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos	156	110	8	6
Activos	199	67	21	11

$$\chi^2 - 22.414 - P < 0.00025 \text{ (Tomando en cuenta tratamiento)}$$

$$\chi^2 - 6.489 - P < 0.0125 \text{ (Sin tomar en cuenta tratamiento)}$$

TABLA XXI

LEUCOCITOS. CORRELACION DE PARAMETROS NO INMUNOLOGICOS CON LA ACTIVIDAD DEL LEG.

	<4000		>4000	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos	16	9	136	91
Moderadamente Activos	21	5	127	40
Activos	7	6	50	24
Muy Activos o Graves	0	0	1	2

$$\chi^2 - 19.420 - P < 0.0125$$

$$\chi^2 - 2.556 - P < 0.15$$

TABLA XXIIb

LEUCOCITOS. CORRELACION ENTRE INACTIVOS Y ACTIVOS TOTALES.

	<4000		>4000	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos	16	9	136	91
Activos	28	11	178	66

$$\chi^2 - 11.313 - P < 0.0125 \text{ (Tomando en cuenta tratamiento)}$$

$$\chi^2 - 1.886 - P < 0.10 \text{ (Sin tomar en cuenta tratamiento)}$$

TABLA XXII

LINFOCITOS. CORRELACION DE PARAMETROS NO INMUNOLOGICOS CON LA ACTIVIDAD DEL LEG.

	>1500		<1500	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos	63	50	54	18
Moderadamente Activos	69	22	62	11
Activos	18	9	36	13
Muy Activos o Graves	0	0	1	2

$$\chi^2 - 37.952 - P < 0.00025$$

$$\chi^2 - 17.842 - P < 0.00025$$

TABLA XXIIIb.

LINFOCITOS. CORRELACION ENTRE INACTIVOS Y ACTIVOS TOTALES.

	>1500		<1500	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos	63	50	54	18
Activos	87	31	99	26

$$\chi^2 - 15.409 - P < 0.0025 \text{ (Tomando en cuenta tratamiento)}$$

$$\chi^2 - 6.629 - P < 0.0125 \text{ (Sin tomar en cuenta tratamiento)}$$

TABLA XXIII

CORRELACION DE PARAMETROS NO INMUNOLOGICOS CON LA ACTIVIDAD DEL LEG. VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR

	>20		<20	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos	80	50	56	51
Moderadamente Activos	107	34	43	11
Activos	46	22	11	4
Muy Activos o Graves	1	1	0	0

$$\chi^2 - 45.965 - P < 0.00025$$

$$\chi^2 - 26.979 - P < 0.00025$$

TABLA XXIIIb.

CORRELACION ENTRE INACTIVOS Y ACTIVOS TOTALES. VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR.

	>20		<20	
	Con Tratamiento	Sin Tratamiento	Con Tratamiento	Sin Tratamiento
Inactivos	80	50	56	51
Activos	154	57	54	15

$$\chi^2 - 40.234 - P < 0.00025 \text{ (Tomando en cuenta tratamiento)}$$

$$\chi^2 - 24.014 - P < 0.00025 \text{ (Sin tomar en cuenta tratamiento)}$$

DISCUSION

La presencia y grado de asociación de la detección de anticuerpos antinucleares con el grado de actividad del LEG ha sido motivo de controversia dada la diversidad de los hallazgos de diferentes grupos de investigadores, habiendo reportes de la asociación de nefropatía con elevación de anticuerpos a DNAn e hipocomplementemia²⁰⁻²⁶, de la asociación de nefropatía con anticuerpos a DNAn detectados por fijación de complemento con ausencia total de estos anticuerpos en pacientes inactivos⁴⁵, la ausencia de correlación entre la presencia de afección del SNC con anticuerpos a DNAn y niveles de complemento⁴⁶, la ocurrencia de hipocomplementemia con igual frecuencia en pacientes con LEG "renales" como "no renales"⁴⁷, y la presencia del denominado lupus "sub-clínico" con brotes serológicos durante períodos de inactividad que ceden espontáneamente³⁵. El origen de esta diversidad de reportes puede ser múltiple, pero con un denominador común: el lupus eritematoso generalizado, enfermedad multisistémica y por lo tanto con manifestaciones proteiformes y en la que el defecto primordial se considera ser el resultado de un trastorno primario en la inmunoregulación consistente en la pérdida neta de la función supresora que normalmente ejercen las células Ty sobre las células B, precursoras de las células productoras de anticuerpos¹¹, pudiendo ser los AANs de la clase G perpetuadores de este fenómeno¹³⁻¹⁵. La mayor parte de los estudios previos se han enfocado a analizar la asociación de enfermedad renal, y en menor grado la afección del SNC con la presencia de AANs, en particular aquellos dirigidos a DNAn, tal vez por considerar que es a estos niveles donde mayor importancia patogénicas tienen los mismos.

Así mismo la mayoría de los estudios omiten tomar en cuenta:

a) Tratamiento; b) Grados de actividad clínica; c) Asociación con otros parámetros de laboratorio no inmunológicos, aceptados como buenos indicadores de actividad lúpica; y d) El uso simultáneo de varios métodos útiles en la detección de anticuerpos antinucleares.

Los resultados de este estudio que supera los defectos mencionados, demuestran que los cuatro métodos empleados simultáneamente para detectar AANs, fijación de complemento, contrainmunolectroforesis, inmunofluorescencia y captación de DNA, así como los niveles séricos de C3, correlacionan significativamente con los diversos grados de actividad clínica del padecimiento, siendo el nivel de significado estadístico de esta asociación comparable para todos los métodos, ya que las aparentes diferencias en los valores absolutos de χ^2 , se ven compensados por los diferentes grados de libertad en los diversos análisis, lo que resulta en valores muy similares del valor de probabilidad estadística (p).

Los métodos empleados, sin embargo, muestran diferencias importantes en lo que se refiere a la sensibilidad y especificidad relativas a la actividad del LEG. En este sentido la prueba de mayor sensibilidad fue la detección de valores anormalmente bajos de C3 seguida en orden decreciente de frecuencia por la inmunofluorescencia, la captación de DNA, la fijación de complemento, y finalmente la contrainmunolectroforesis. Para especificidad el orden en

sentido decreciente fue el siguiente: contrainmunolectroforesis, fijación de complemento, captación de DNA, inmunofluorescencia, y por último niveles bajos de C3.

Estas diferencias reflejan probablemente el hecho de que los diferentes métodos detectan características diferentes de los AANs, y por tanto se hace necesario el empleo simultáneo y no excluyente de ellos en el seguimiento de los pacientes con LEG, y hace suponer que la asociación positiva y significativa en la mayoría de ellos es debido a la dependencia de un tercer fenómeno, muy probablemente la actividad lúpica.

Por otra parte, la comparación de los resultados obtenidos para los AANs, con los obtenidos en los parámetros no inmunológicos y aceptados como índices fidedignos¹⁹ de la actividad del LEG, mostró un alto grado de concordancia, evidenciados por los valores de P correspondientes, excepto en el caso de la leucopenia la cual es considerablemente menos útil en el seguimiento de estos pacientes, lo cual ha sido reportado.¹⁹

En lo que respecta al tratamiento, éste no influyó de manera radical en lo que respecta a la correlación de actividad del LEG con los AANs, sin embargo, sí afecta aspectos tales como la sensibilidad y especificidad de los métodos; así como que tiende a revertir el fenómeno observado de la aparición de patrones mixtos de la IF a mayor grado de actividad del LEG, estas diferencias en el efecto del tratamiento sobre estas variables puede ser el reflujo del amplio margen que incluye a los pacientes tratados ya que estos podían estar recibiendo exclusivamente 7.5 mg., como 60 mg. de prednisona.

En relación a lo que se refiere a las "tendencias" de los AANs y complemento en los diferentes subgrupos de pacientes con LEG, no pudimos establecer sub-grupos como tales debido al relativamente bajo número de pacientes, pero se observó que en dos de cuatro pacientes con hipocomplementemia persistente, y en dos de tres con tendencia a tener captación de DNA elevada presentaban afección renal, sin embargo, tal desviación también, se presentó en pacientes sin nefropatía, y lo que es más aún los otros cinco pacientes que presentaron nefropatía, de los cuales, en tres ésta era la manifestación dominante, no se presentó tendencia a detectar. Es necesario hacer un estudio que incluya un mayor número de pacientes para concluir a este respecto.

Es nuestra creencia que si la pérdida de la función supresora de la síntesis de anticuerpos constituye un fenómeno primario en el LEG, la presencia de AANs, entre otros autoanticuerpos debe ser un fenómeno común al LEG, y por tanto debe valorarse como tal en el seguimiento de todos los pacientes con este padecimiento, sin importar la forma de presentación clínica, en la cual parecen influir además otros factores tales como el hormonal en el ratón⁴⁸ y genéticos⁴⁹ entre otros.

RESUMEN:

La determinación de la presencia de Anticuerpos Antinucleares (AAN) detectados por cuatro métodos, así como los niveles de C3, en 607 muestras de suero correspondientes al seguimiento de 20 pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), mostró un grado de correlación posi-

tivo entre la actividad del Lupus y estos parámetros, tanto en los casos en que los pacientes estaban recibiendo tratamiento, como en los que estaban sin tratamiento.

Los resultados obtenidos, demuestran que los cuatro métodos empleados de manera simultánea para la detección de AANs (Fijación de Complemento, Inmunofluorescencia, Contrainmunolectroforesis, y Captación de DNA), así como los niveles séricos de C3, correlacionaron significativamente con los diversos grados de actividad clínica del padecimiento, siendo el nivel de significado estadístico de esta asociación comparable para todos los métodos. En lo que respecta a las sensibilidades y especificidades relativas de los métodos en cuestión, para la actividad del LEG, la prueba de mayor sensibilidad fue la hipocomplementemia, seguida por la Inmunofluorescencia, mientras que las más específicas lo fueron la Contrainmunolectroforesis y la Fijación de Complemento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Hargraves MM., Richmond H. and Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the "tast" cell and the "LE" cell. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 23:25, 1948.
- 2.— Haserick JR, Lewis LA and Bortz DW. Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus: I. Determination of gammaglobulin as specific plasma fraction. Am. J. Med. Sci. 219:660, 1950.
- 3.— Frion GJ. The significance of the lupus globulin-nucleoprotein reaction. Ann. Intern. Med. 49:866, 1958.
- 4.— Holman HR and Deicher HR. The reaction of the lupus erythematosus (LE) cell factor with deoxyribonucleoprotein of the cell nucleus. J. Clin. Invest. 38:2059, 1959.
- 5.— Aisenberg A. Studies on the mechanism of the lupus erythematosus (LE) phenomenon. J. Clin. Invest. 38:325, 1959.
- 6.— Gross L. Contributions of the Medical Sciences in Honor of Emanuel Lipton, et al. International Press. New York. 2:537, 1932.
- 7.— Kunkel HG. The immunologic approach to systemic lupus erythematosus. Arth. Rheum. 20: S139, 1977.
- 8.— Abdou NI, Sadawa A, Pascual E, Hebert J. and Sadeghee S. Suppressor T cell abnormality in idiopathic systemic lupus erythematosus. Clin. Immunol. Immunopathol. 6:192, 1976.
- 9.— Horowitz S, Borchering W, Moorthy AV, Chesney R, Schulte-Wisserman H, Hong R. and Goldstein A. Induction of suppressor T cells in systemic lupus erythematosus by thymosin and cultured thymic epithelium. Science (Washington, D. C.) 197:999, 1977.
- 10.— Ruiz-Arguelles A., Alarcón-Segovia D, Llorente L. and Del Giudice-Knipping JA. Heterogeneity of the spontaneously expanded and mitogen-induced generation of suppressor cell function of the T cells on B cells in systemic lupus erythematosus. Arth. Rheum. 1980 (En Prensa).
- 11.— Alarcón-Segovia D. and Ruiz-Arguelles A. Decreased Circulating thymus-derived cells with receptor for the Fc portion of immunoglobulin G in systemic lupus erythematosus. J. Clin. Invest. 62:1390, 1978.
- 12.— Koffler D, Agnello V, and Kunkel HG.. Polynucleotide immune complexes in serum and glomeruli of patients with systemic lupus erythematosus. Am. J. Pathol. 74:109, 1974.
- 13.— Alarcón-Segovia D, Ruiz-Arguelles A. and Fishbein E. Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through Fc-receptors. Nature (Lond). 271:67, 1978.
- 14.— Alarcón-Segovia D, Ruiz-Arguelles A. and Fishbein E. Antibody penetration into living cells. I. Intranuclear immunoglobulin in peripheral blood mononuclear cells in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. Clin. exp. Immunol. 35:364, 1979.
- 15.— Alarcón-Segovia D, Ruiz-Arguelles A. and Llorente L. Antibody penetration into living cells. II. Antiribonucleoprotein IgG penetrates into T lymphocytes causing their deletion and the abrogation of suppressor function. J. Immunol. 122:1855, 1979.
- 16.— Abrass CK, Nies KM, Louie JS, Border WA. and Glassock RJ. Correlation and predictive accuracy of circulating immune complexes with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Arth. Rheum. 23:273, 1980.
- 17.— Utsinger PD. Relationship of lymphocytotoxic to lymphopenia and parameters of disease activity in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 3:175, 1976.
- 18.— Díaz-Jouanen E, Rivero SJ, Llorente L. and Alarcón-Segovia D. Receptor and non-receptor-bearing lymphocytes in untreated systemic lupus erythematosus. Variations with disease activity. Rev. Invest. Clin. (Méx.) 29:265, 1977.
- 19.— Rivero SJ, Díaz-Jouanen E, and Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. Arth. Rheum. 21:295, 1978.
- 20.— Morse JH, Müller-Eberhard HJ and Kunkel HG. Antinuclear factors and serum complement in systemic lupus erythematosus. Bull NY. Acad. Med. 38:641, 1962.
- 21.— Casals SP, Frion GJ and Myers LL. Significance of antibody to DNA in systemic lupus erythematosus. Arth. Rheum. 7:379, 1964.
- 22.— Koffler D, Schur PH and Kunkel HG. Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. J. Exp. Med. 126:607, 1967.
- 23.— Rothfield NF and Stollar BD. The relation of immunoglobulin class pattern of antinuclear antibody and complement fixing antibodies to DNA in sera from patients with systemic lupus erythematosus. J. Clin. Invest. 46:1785, 1967.
- 24.— Schur PH and Sandson J. Immunologic factor and clinical activity. in systemic lupus erythematosus. N. Eng. J. Med. 278:533, 1968.
- 25.— Tojo T. and Frion GJ. Lupus nephritis: varying complement fixing properties of immunoglobulins and antibodies to antigen of cell nuclei. Science 161:904, 1968.
- 26.— Agnello V. The immunopathogenesis of lupus nephritis. In Advances in Nephrology. Edited by J. Hamburger, J. Crosnier & MH Maxwell. Year Book Medical Publishers. Chicago Vol. 6, pp. 119-136, 1976.
- 27.— Hasselbacher P. and Le Roy EC. Serum DNA binding activity in healthy subjects and in rheumatic disease. Arth. Rheum. 17:63, 1974.
- 28.— Jain S, Markham R, Thomas HC and Sherlock S. Double stranded DNA-binding capacity of serum in acute and chronic liver disease. Clin. exp. Immunol. 26:35, 1976.
- 29.— Lindsley HB, Kysela S. and Steinberg AD. Nucleic acid antibodies in African trypanosomiasis: studies in rhesus monkeys and man. J. Immunol. 113:1921, 1974.
- 30.— Epstein WV, Tan EM, and Easterbrook M. Serum antibody to double stranded RNA and DNA in patients with idiopathic and secondary uveitis. N. Eng. J. Med. 285:1502, 1971.
- 31.— Notman DD, Kurata N. and Tan EM. Profiles of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases. Ann. Intern. Med. 83:464, 1975.
- 32.— Bell C, Talal N. and Schur PH. Antibodies to DNA in patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. Arth. Rheum. 18:535, 1975.
- 33.— Davis P. and Read AE. Anti DNA in chronic active hepatitis. Gut 16:413, 1975.
- 34.— Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. In Connective Tissue Diseases. Edited by Graham RV Hughes. Blackwell Scientific Publications. p. 62, 1979.
- 35.— Edmonds JP and Hughes GRV. Subclinical involvement and serological abnormalities in minimal lupus. Proc. VIII Eur. Rheumatol. Cong. Helsinki. Scand. J. Rheumatol. 8:42, 1975.
- 36.— Fauci AD, Dale DC and Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. Ann. Intern. Med. 84:304, 1976.
- 37.— Steinberg AD and Williams GW. Pharmacological immunosuppression. In Immunological Diseases. 3rd. ed. Edited by DW Talmage, B. Rose, KF Austen and JH Vaughan. Little Brown. Vol. II, pp.1522-1539, 1978.
- 38.— Alarcón-Segovia D, Fishbein E. and Estrada-Parra S. The heterogeneity of anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus and other diseases. J. Rheumatol. 2:172, 1975.
- 39.— Alarcón-Segovia D. and Fishbein E. Immunochemical characterization of the anti-RNA antibodies found in scleroderma and systemic lupus erythematosus. I. Differences in reactivity with Poly (U) and Poly (A) Poly (U). J. Immunol. 115:28, 1975.
- 40.— Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW,

Shulman LE and Wallace SL. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull. Rheum. Dis.* 21:643, 1971.

41.— Alarcón-Segovia D. and Fishbein E. Complement fixation test for the detection of antinuclear antibodies. *WHO Booklet of Immunological Techniques*. July, pp. 31, 1972.

42.— Leukonia RM, Barth PT, Hale GM. and Hughes GRV. Specificity and clinical relevance of antibodies to double-stranded DNA. *Ann. Rheum. Dis.* (Suppl.) 1:114, 1977.

43.— Bird HA, Esselinck W, Dixon ASJ, Mowat AG and Wood PHN. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 38:434, 1979.

44.— Schur PH, Monroe N. and Rothfield N. The gamma G. subclass of antinuclear and antinucleic acid antibodies. *Arth. Rheum.* 15:174, 1972.

45.— Minitzer MF, Stollar BD and Agnello V. Reassessment of the clinical significance of native DNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.* 22:959, 1979.

46.— Winfield JB, Brunner CM and Koffler D. Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arth. Rheum.* 21C:289, 1978.

47.— Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. In *Connective Tissue Diseases*. Edited by Graham RV Hughes. Blackwell Scientific Publications pp. 62, 1979.

48.— Stastny P. HLA-D and Ia antigens in rheumatoid arthritis and SLE. *Arth. Rheum.* (Suppl). 21:139, 1978.

49.— Roubinian J, Talal N, Siiteri LK and Sadakian J. Sex hormone modulation of autoimmunity in NZB/NZW mice. *Arth. Rheum.* 22:1162, 1979.