

Eritrosedimentación, leucopenia, linfopenia y anticuerpo anti-DNA nativo en lupus eritematoso sistémico. Asociación con actividad y daño orgánico

Gustavo Cassano¹, Susana Roverano¹, Sergio Paira¹, Raúl Chaparro del Moral², Alejandra Barrionuevo², Oscar Rillo², Verónica Bellomio³, Eleonora Lucero³, Alberto Spindler³, Alberto Berman³

¹Sección Reumatología. Hospital J. M. Cullen Santa Fe. ²Servicio de Reumatología. Hospital Tornú. Cap. Federal. ³Servicio de Reumatología. Hospital Padilla. Tucumán.

RESUMEN

Introducción: La eritrosedimentación (VSG), la leucopenia, la linfopenia y los anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-DNA), se han asociado con la actividad del lupus eritematoso sistémico (LES). Su relación con el daño acumulado no es clara.

Objetivo: Determinar si la elevación de la VSG, la leucopenia, la linfopenia y el anti-DNA se relacionan con la actividad o el daño acumulado.

Métodos: Se revisaron historias clínicas de pacientes con LES de tres centros de reumatología. Se registraron hemograma, VSG, anti DNA y actividad del LES (SLEDAI) en la primera consulta, cada tres a seis meses y en caso de sospecha de activación. Se evaluó daño orgánico (SLICC/ACR), al primero, tercero, quinto y décimo año de seguimiento. Para analizar leucopenia y actividad de LES, se elaboró una escala sin leucopenia (SLEDAI-L). Los pacientes fueron distribuidos en cuatro grupos de acuerdo al promedio de VSG, leucocitos, linfocitos y clasificados como anti-DNA positivos o negativos. La media del promedio del SLEDAI y del último SLICC/ACR fueron comparadas entre los grupos de VSG, recuento de linfocitos y entre pacientes anti-DNA positivos o negativos. La media del promedio de SLEDAI-L y del último SLICC/ACR se compararon entre los grupos de leucocitos.

Resultados: De 86 pacientes (75 mujeres, edad media 35,5 ± 10,8 años), 60% tuvieron VSG elevada leve, con un promedio de recuento de leucocitos y linfocitos normal de 92% y 65%, respectivamente,

Correspondencia

Sergio Paira. Crespo 2752. Santa Fe. Capital. Código Postal: 3000.
Centro de realización: Sección Reumatología Hospital J M Cullen.
Santa Fe. Dirección: Avenida Freyre 2150. Santa Fe. Capital CP: 3000.

SUMMARY

Background: Erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukopenia, lymphopenia and anti-double stranded DNA antibodies (anti-dsDNA) have been associated with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) activity. The relation of these values to the accumulated damage is not clear.

Objective: The aim was to determine whether the elevation in ESR, leukopenia, lymphopenia and anti-dsDNA antibody is related to SLE disease activity or to accrural damage.

Methods: Clinical charts of patients with SLE were examined at three rheumatology centers. Hemogram, ESR, anti-dsDNA and SLE activity (SLEDAI) were recorded at the first visit, subsequently every 3 to 6 months and when disease activation was suspected. Organ damage (SLICC) was recorded at the first, third, fifth and tenth years. To analyze the relationship between leukopenia and SLE activity, an index without leukopenia was designed (SLEDAI-L). Patients were distributed into four groups depending on average ESR, leukocyte and lymphocyte count and classified as anti-dsDNA positive or negative. The mean of the SLEDAI average and of the last SLICC/ACR were compared among the ESR groups, lymphocyte-count groups and between anti-dsDNA positive and negative patients. The mean of SLEDAI-L average and of the last SLICC/ACR were compared among the leukocytes groups.

Results: Of 86 SLE patients (75 women, mean age 35.5 ± 10.8 years), 60% had an ESR level mildly elevated, with normal average leukocyte and lymphocyte counts for 92% and 65% of the patients respectively while 58% were negative anti-dsDNA. Comparison of the mean for SLEDAI average and mean for SLICC/ACR for the ESR groups, lymphocyte number groups and between anti-dsDNA posi-

y 58% fueron anti-DNA negativo. La comparación de la media del promedio de SLEDAI y el promedio de SLICC/ACR entre los grupos de VSG, recuento de linfocitos y entre pacientes anti-DNA positivo y negativo no mostró diferencias significativas, de la misma forma que la media de SLEDAI-L y de SLICC/ACR entre los grupos de recuento de leucocitos.

Conclusión: El promedio de elevación de VSG, leucopenia y linfopenia y el anti-DNA no mostraron asociación con la actividad o el daño acumulado por el LES.

Palabras clave: LES actividad y daño, eritrosedimentación, leucopenia, linfopenia, anti-DNA.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multifactorial, crónica, de etiología desconocida, con manifestaciones clínicas y evolución muy variable.

La mayoría de los pacientes presenta un patrón de evolución de tipo remitente-recidivante, caracterizado por períodos de exacerbación de la enfermedad, manifestadas como síntomas y/o signos clínicos con o sin anormalidades en el laboratorio.

A pesar de que han sido validadas varias escalas para medir la actividad del LES como el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Activity Index), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), SLAM (Systemic Lupus Activity Measure), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure), LAI (Lupus Activity Index) y que éstas han mostrado una buena correlación entre ellas¹, todavía no existe un consenso para la definición de recaídas en LES.

Petri y col. definieron recaída utilizando la escala de SLEDAI a un incremento de 3 puntos o más². En cambio Gladman y col., propusieron un aumento de SLEDAI mayor de tres para reconocerlo³. Recientemente, se han comunicado criterios de respuesta para seis escalas aplicadas en la medición de actividad en LES, y un incremento >8 en el SLEDAI fue equivalente a un empeoramiento clínicamente significativo de la enfermedad³.

En las últimas décadas, la mortalidad por el LES ha disminuido. En los pacientes con sobrevida mayor a 10 años, es poco probable que la muerte sea debido a la actividad de la enfermedad. Estudios previos han encontrado que la mortalidad en el LES sigue un patrón bimodal^{5,6}.

Con el curso del LES, el paciente sufre deterioro irrever-

sible and anti-dsDNA negative patients did not show significant differences, which also applies to the mean of SLEDAI-L average and the mean of SLICC/ACR among the groups of leukocyte level.

Conclusion: The average elevation of ESR, leukopenia and lymphopenia and anti-dsDNA antibody did not show association with activity or accumulated damage by SLE.

Key words: SLE activity and damage, erythrocyte sedimentation rate, leukopenia, lymphopenia, anti-dsDNA.

sible en diferentes sistemas no relacionado con inflamación activa, como consecuencia de la actividad de la enfermedad, su tratamiento y comorbilidades. Dicho compromiso se ha definido como daño orgánico y el SLICC/ACR ID (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) es una escala validada para su medición⁷.

La elevación de la eritrosedimentación (VSG), la leucopenia, la linfopenia y el anticuerpo anti-DNA nativo (anti-DNA) se han vinculado con la actividad del LES⁸⁻¹⁶.

Sin embargo, su relación con el daño acumulado por la enfermedad no es clara.

Vila y col. comunicaron una fuerte asociación del grado de elevación de VSG, y el grado de linfopenia precoz (medida al inicio del seguimiento) con la actividad y el daño acumulado por el LES, utilizando escalas de SLAM-modificado y SLICC/ACR respectivamente^{14,15}.

Nuestro objetivo fue determinar si el grado de elevación de la VSG, de leucopenia, de linfopenia y el anticuerpo anti-DNA se relacionan con la actividad y/o el daño acumulado por el LES.

Material y métodos

Entre diciembre de 2003 y abril de 2004 se revisaron las historias clínicas de 67 pacientes con diagnóstico de LES (criterios ACR 1982), de edad igual o mayor a 18 años y con tiempo de evolución y seguimiento de LES de al menos un año, y de 19 pacientes con tiempo de evolución y/o seguimiento menor a un año pertenecientes a tres centros de reumatología de Argentina. Se excluyeron pacientes con LES infectados y LES secundario a drogas.

Se revisaron los datos demográficos (edad y sexo). Se definió como tiempo de evolución del LES al tiempo entre la fecha que se cumplen cuatro criterios ACR para LES y la fecha del último control y tiempo de seguimiento del LES, al transcurrido entre la fecha de la primera y la última consulta. Además se estudiaron las formas clínicas de presentación y el tratamiento recibido durante toda la evolución del LES.

Se registraron hemograma, VSG (Westergreen) y actividad del LES a través de la escala de SLEDAI al momento de la primera consulta, luego cada tres a seis meses y en caso de sospecha de activación. El anticuerpo anti-DNA (*Crithidia luciliae*) se registró cada 6 meses y en caso de sospecha de activación.

Se definió activación del LES a un incremento de SLEDAI mayor de 3 en relación con la última visita⁴.

Se evaluó el daño orgánico por el LES a través de la escala SLICC/ACR, realizada al primero, tercero, quinto y décimo año de seguimiento⁷.

Debido a que la leucopenia es uno de los parámetros evaluados en el SLEDAI, para analizar la relación entre el grado de leucopenia y la actividad del LES se elaboró una escala de SLEDAI en la cual se excluyó la variable leucopenia (SLEDAI-L).

Para cada paciente, se calculó el promedio del recuento de leucocitos, de linfocitos y el promedio de VSG durante todo su seguimiento. Utilizando los puntos de corte del índice SLAM para la VSG y el recuento de linfocitos, se distribuyeron los pacientes en cuatro grupos. Se categorizaron según el promedio de VSG en normal: menor de 25 mm/h, elevación leve: 25-50 mm/h, elevación moderada: 51-75 mm/h y elevación severa: mayor de 75 mm/h; y según el promedio de recuento de linfocitos en normal: mayor de 1500/mm³, linfopenia leve: entre 1500 y 1000/mm³, linfopenia moderada: entre 999-500/mm³ y linfopenia severa: menos de 500/mm³. Según el promedio del recuento de leucocitos, se clasificaron arbitrariamente en normal: mayor de 4000/mm³, leucopenia leve: entre 4000-3000/mm³, leucopenia moderada: entre 2999-1000/mm³ y leucopenia severa: menos de 1000/mm³. Según la presencia o no del anticuerpo anti-DNA en algún momento de la evolución del LES, se clasificaron los pacientes en DNA positivo o DNA negativo.

Para la comparación de los distintos grupos establecidos, se utilizó la media del promedio de los índices de SLEDAI y SLEDAI-L y la media del último índice SLICC/ACR registrado en cada paciente. Se compararon así, la media del promedio de SLEDAI entre los cuatro grupos

de VSG, de recuento de linfocitos y entre pacientes DNA positivo y DNA negativo y la media del promedio de SLEDAI-L entre los cuatro grupos de leucocitos.

Finalmente, se comparó la media del último SLICC/ACR entre los cuatro grupos resultantes de VSG, de leucocitos, de linfocitos y entre pacientes DNA positivo y DNA negativo.

Análisis estadístico: La edad de los pacientes se expresó como la media y su desvío estándar. Los tiempos de evolución y seguimiento de LES dada su gran dispersión se expresaron como mediana, indicando además mínimo y máximo.

Para comparar los valores medios de SLEDAI, SLEDAI-L y SLICC/ACR entre los grupos, se emplearon técnicas de contraste de hipótesis y análisis de varianza. Debido a la desigualdad numérica observada entre los diferentes grupos, se realizó un muestreo al azar en aquellos que poseían mayor cantidad de pacientes, para trabajar con grupos más equilibrados.

En todos los casos se verificaron los supuestos que sustentan las diferentes metodologías estadísticas paramétricas: normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y homogeneidad de varianzas (Levene). En los casos que se verificaban, se utilizó para la comparación de dos grupos la prueba de *t* y para más de dos, ANOVA. Cuando no se verificaban los supuestos, se utilizaron las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis.

El nivel de significancia adoptado fue $\alpha=0,05$. El software utilizado fue SPSS 10.0 for Windows.

Resultados

Se evaluaron 86 pacientes, 75 mujeres y 11 hombres, con una edad media de $35,5 \pm 10,8$ años. La mediana del tiempo de evolución y de seguimiento del LES fue de 42 meses y 32 meses, respectivamente, con un valor mínimo de 2 meses y máximo de 232 meses para ambos. Los 19 pacientes que tuvieron un tiempo de evolución y/o seguimiento menor a un año, tenían al menos 6 meses de tiempo de inicio de los síntomas de LES, por lo cual fueron incluidos en el análisis de daño orgánico aplicando la escala SLICC/ACR en la última visita disponible. El compromiso de varios sistemas fue la forma más frecuente de presentación del LES (43%) (Gráfico 1). Las drogas específicas indicadas por los distintos centros se señalan en el Gráfico 2. De ellas las más utilizadas fueron los glucocorticoides orales (88%) y los antipalúdicos (76%). La ciclofosfamida se utilizó por vía endovenosa y oral (31% y 3%, respectivamente). La

azatioprina se indicó en un 13% de los pacientes. También se utilizaron otras drogas tales como micofenolato mofetil (2%), gammaglobulina (2%), colchicina (2%), metotrexato (14%), leflunamida (1%), siendo la aspirina la más utilizada (16%).

Se observó el promedio de VSG categorizado según su grado de elevación, destacándose el 60% de los pacientes con un promedio de VSG calificado como elevado leve,

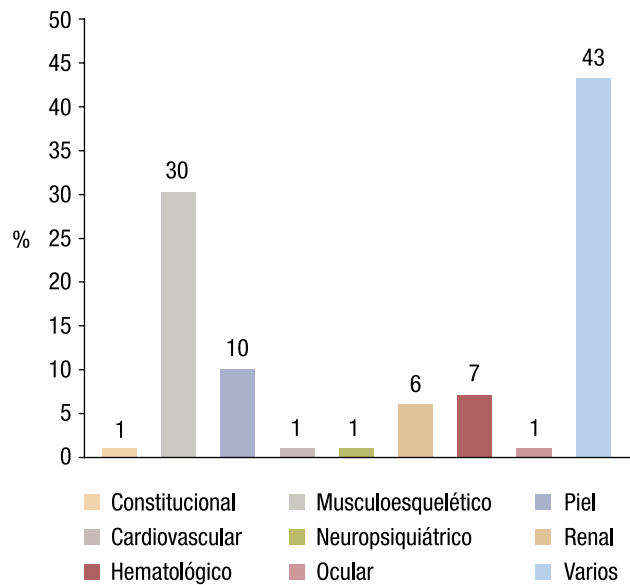


Gráfico 1. Formas de presentación.

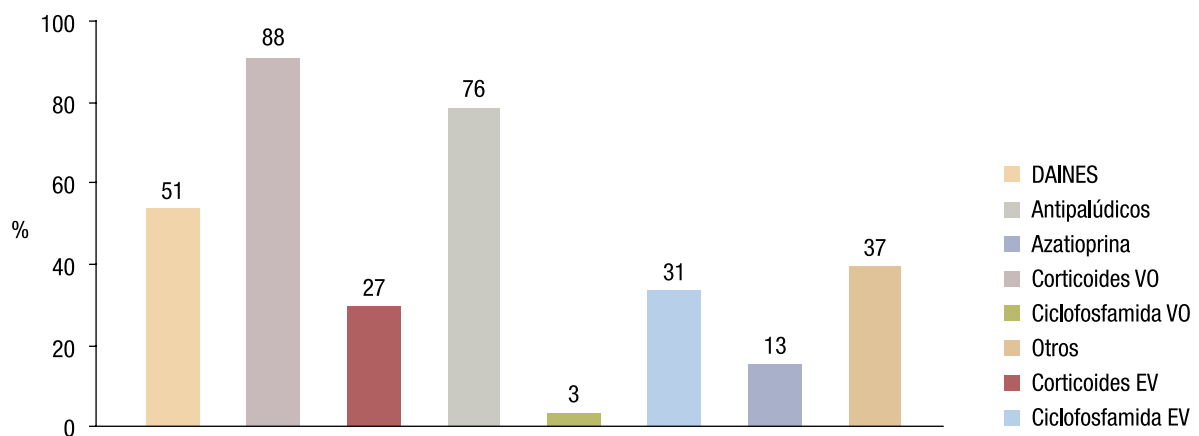


Gráfico 2. DAINES: drogas antiinflamatorias no esteroides. VO: vía oral. EV: vía endovenosa.

21% elevado moderado, 5% elevado severo, mientras que el 12% tuvo un promedio normal.

El promedio del recuento de leucocitos fue normal en un 92% de los pacientes. El 65% de los pacientes estudiados tuvieron un promedio de recuento de linfocitos normal y sólo el 1% presentó una linfopenia severa. Se observó un promedio de linfopenia leve y moderado en un 20% y 8%, respectivamente.

En el análisis del anticuerpo anti-DNAn, hubo un leve predominio de los pacientes anti-DNAn negativo (58%).

No se encontraron diferencias significativas al comparar la media del promedio SLEDAI ($p = 0,805$) y la media de SLICC/ACR ($p = 0,244$) entre los cuatro grupos de VSG (Tabla 1). Cuando se compararon dichas medias entre los cuatro grupos de pacientes que se determinaban mediante el número de linfocitos no se detectó diferencias estadísticamente significativas en la media del SLICC/ACR ($p = 0,328$), ni en la media del promedio de SLEDAI ($p = 0,091$) (Tabla 2).

Cuando se compararon la media del promedio de SLEDAI-L y la media de SLICC/ACR entre los cuatro grupos de pacientes según su nivel de leucocitos tampoco se encontraron diferencias significativas ($p = 0,132$ y $p = 0,454$ respectivamente) (Tabla 3).

Ni la actividad promedio (SLEDAI) ni el daño orgánico (SLICC/ACR) asociado al LES difirieron significativamente entre pacientes DNA positivo y DNA negativo ($p = 0,386$ y $0,644$, respectivamente) (Tabla 4).

	VSG				p*
	< 25	25-50	51-75	< 75	
n	10	52	18	4	
SLEDAI	4,8 ± 3,3	4,7 ± 3,7	6 ± 4	3,7 ± 1,7	0,805
media ± DE	3,3	3,8	5,3	3,2	
mediana (mín-máx)	(1,67-10,67)	(0-20)	(1-16)	(2,21-6,17)	
SLICC/ACR	0,5 ± 1,1	0,85 ± 1,4	1,7 ± 1,2	1,7 ± 0,9	0,244
media ± DE	0,0	0,0	2,00	1,5	
mediana (mín-máx)	(0-3)	(0-6)	(0-4)	(1-3)	

p*: valor p de ANOVA sobre muestreo de grupos numerosos (10-13-9-4).

VSG: eritrosedimentación. n: tamaño muestral. DE: desvío estándar. mín: mínimo. máx: máximo.

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology)

Tabla 1. SLEDAI y SLICC/ACR entre grupos de eritrosedimentación.

	LINFOCITOS				p*	LEUCOCITOS			p*	
	< 500	500-999	1000-1500	> 1500		2999-3000	3999-4000	> 4000		
n	1	7	17	56		n	1	4	79	
SLEDAI	5	6,6 ± 3,5	3,4 ± 3,5	5,1 ± 3,7	0,091	SLEDAI-L	0,79	7,31 ± 4,40	4,90 ± 3,6	0,132
media ± DE		6,2	2,9	4,1		media ± DE		7,29	4,00	
mediana (mín-máx)		(2,5-13)	(0-10,33)	(0,64-20)		mediana (mín-máx)		(2,67-12)	(0-20)	
SLICC/ACR	1	0,28 ± 0,5	1,2 ± 1,77	1,07 ± 1,3	0,398	SLICC/ACR	1	0	1,00 ± 1,35	0,454
media ± DE		0,00	0,5	1,00		media (± DE)			1,00	
mediana (mín-máx)		(0-1)	(0-6)	(0-5)		mediana (mín-máx)			(0-6)	

p*: valor p de ANOVA sobre muestreo de grupos numerosos (7-11-11)

n: tamaño muestral. DE: desvío estándar. mín: mínimo. máx: máximo

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology)

p*: valor p de prueba t o Mann-Whitney sobre muestreo de grupos numerosos (4-10).

n: tamaño muestral. DE: desvío estándar. mín: mínimo. máx: máximo

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology)

Tabla 2. SLEDAI y SLICC/ACR entre grupos de linfocitos.

Tabla 3. SLEDAI-L y SLICC/ACR entre grupos de leucocitos.

	DNAn		p*
	Negativo	Positivo	
n	50	34	
SLEDAI	5,3 ± 3,9	4,56 ± 3,35	0,386
media ± DE	4,24	3,50	
mediana	(0,3-20)	(0-13)	
(mín-máx)			
SLICC/ACR	0,98 ± 1,31	1,11 ± 1,36	0,644
media ± DE	0,00	1,00	
mediana	(0-5)	(0-6)	
(mín-máx)			

p*: valor p de prueba *t* o Mann-Whitney

DNAn: anticuerpo anti-DNA nativo. n: tamaño muestral. DE: desvío estándar. mín: mínimo. máx: máximo.

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology)

Tabla 4. SLEDAI y SLICC/ACR entre pacientes DNA positivos y DNA negativos.

Discusión

En las últimas cuatro décadas hubo una disminución de la mortalidad en los pacientes con LES^{17,18}. El manejo de los mismos en la actualidad está dirigido no sólo a prevenir la muerte, sino también a reducir su morbilidad resultante de la actividad de la enfermedad o su terapéutica. De allí que, el monitoreo cercano de la actividad del LES, su daño acumulado y el estado de salud sean las tres herramientas fundamentales para el pronóstico de estos pacientes.

Las alteraciones del laboratorio pueden preceder a la activación clínica en un elevado porcentaje de los casos. Varios autores han encontrado que modificaciones en el hematocrito, el complemento y al anticuerpo anti-DNAn pueden preceder a los síntomas de activación entre 3 meses y dos años^{10,19}.

Por lo tanto, además del seguimiento clínico, un buen control de laboratorio sería necesario para un correcto monitoreo de la actividad de la enfermedad.

Vila y col. comunicaron una fuerte asociación entre la elevación leve, moderada y severa de la VSG y de la linfopenia moderada y severa medida al inicio del seguimiento

con la actividad del LES en un análisis de cortes transversales de 450 y 505 pacientes respectivamente^{14,15}. El aumento de la VSG al inicio del seguimiento se ha correlacionado con el número de recaídas dentro del primer año. Otros autores observaron aumento significativo de la misma en el momento de la recaída^{8,10}.

Este estudio no pudo demostrar ninguna asociación del incremento promedio de la VSG ni del promedio de linfopenia y leucopenia ni del anticuerpo anti-DNAn con la actividad del LES medida como un promedio de SLEDAI en toda su evolución.

La linfopenia también ha sido relacionada con la actividad de la enfermedad. Un número de linfocitos menor de 1000 estuvo asociado a recaídas con compromiso neurológico central y de serosas, como también a mayor número de recaídas al primer año de seguimiento^{8,10,13}. La relación entre el anticuerpo anti-DNAn y la actividad del LES también ha sido demostrada^{8-12,14,16,22-24}, inclusive entre sus isotipos IgG e IgM con recaídas renales y cutáneas respectivamente²⁵.

La elevación del anticuerpo anti-DNAn precedió en un porcentaje elevado a la activación del LES^{12,16}, y triplicó el riesgo de recaída en pacientes asintomáticos⁹. En un análisis discriminado por grupo étnico, el anticuerpo anti-DNAn fue predictor de actividad en la raza hispana²⁷.

Se han intentado determinar factores predictores genéticos, demográficos, clínicos y de laboratorio para el daño acumulado en LES. Únicamente Zonana-Nacach y col. encontraron un porcentaje mayor de anticuerpo anti-DNAn en los pacientes con daño orgánico²⁸, mientras que Yee y col. sólo hallaron una tendencia de asociación en el análisis univariado²⁹.

Vila y col. concluyeron que tanto una elevación de la VSG moderada y severa como la linfopenia precoz moderada y severa se asociaron a mayor daño orgánico por el LES^{14,15}.

Nuestro estudio no demostró asociación entre el nivel de VSG promedio, el grado promedio de leucopenia y linfopenia ni de la presencia de anticuerpo anti-DNA con el daño acumulado por el LES.

En conclusión, el promedio de elevación de VSG, de leucopenia y de linfopenia y el anti-DNA no mostraron asociación con la actividad ni el daño acumulado por el LES. Probablemente, el tamaño de esta muestra, el elevado número de pacientes dentro de los grupos normales de recuento de leucocitos y linfocitos, y el tratamiento de los pacientes sean las limitaciones del presente estudio. Además, la falta de escalas validadas para medición de actividad del LES en los trabajos más antiguos, las diferentes definiciones de recaídas empleadas por los distintos autores, la determinación del anticuerpo anti-DNA por medio de distintas pruebas de laboratorio y las diferencias en el diseño de los ensayos dificultan la comparación entre las series.

Bibliografía

1. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol* 2000; 27: 664-670.
2. Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence, and clinical description of flare in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1991; 34 (8): 937-944.
3. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, et al. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol* 2000; 27: 377-379.
4. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College Of Rheumatology Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (11): 3418-3426.
5. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 1976; 60: 221-225.
6. Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med.* 1985; 55: 87-98.
7. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith CH, Fortin P, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (3): 363-369.
8. Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; 39: 1316-1319.
9. Zonana-Nacach A, Salas M, Sanchez ML, et al. Measurement of clinical activity of systemic lupus erythematosus and laboratory abnormalities: a 12-month prospective study. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 45-49.
10. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, et al. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (3): 370-378.
11. Ho A, Magder LS, Barr SG, et al. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (10): 2342-2349.
12. Swaak AJ, Groenwold J, Bronsveld W. Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 1986; 45: 359-366.
13. Rivero SJ, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum.* 1978; 21 (3): 295-305.
14. Vila LM, Alarcon GS, Mc Gwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXIX. Elevation of erythrocyte sedimentation rate is associated with disease activity and damage accrual *J Rheumatol.* 2005; 32: (11): 2150-2155.
15. Vila LM, Alarcon GS, Mc Gwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: Association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity and damage accrual. *Arthritis Care Res* 2006; 55 (5): 799-806.(abstract).
16. Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, et al. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term prospective study. *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (5): 634-643.
17. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, et al. Systemic lupus erythematosus: mortality and survival in Argentina. A multicenter study. *Lupus* 2000; 9 (5): 377-381.
18. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 2003; 82 (5): 299-308.
19. Walz LeBlanc BA, Gladman DD, Urowitz MB. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus. Predictors of clinical flares. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 2239-2241.
20. Simantov R, Laurence J, Nachman RL. The cellular hematology of Systemic lupus Erythematosus. In Lahita RG, ed. *Systemic Lupus erythematosus*, 3rd edn. San Diego: Academic Press, 1999: 765-791.

21. Liang MH, Socher SA, Larson MG, et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1107-1118.
22. Swaak AJ, Groenwold J, Aarden LA, et al. Prognostic value of anti-dsDNA in SLE. *Ann Rheum. Dis* 1982; 41: 388-395.
23. Spronk PE, Limburg PC, Kallemberg GM. Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 86-94.
24. Schur PH, Sandson J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med* 1968; 278 (10): 533-538.
25. Förger F, Matthias T, Oppermann M, et al. Clinical significance of anti-dsDNA antibody isotypes: IgG/IgM ratio of anti-dsDNA antibodies as a prognostic marker for lupus nephritis. *Lupus* 2004; 13: 36-44.
26. Schmidt RE and Witte T. The predictive value of ANA and anti-dsDNA antibodies for flares in SLE. *Rheumatology* 2001; 40: 1422-1423 (letter).
27. Alarcon GS, Roseman J, Bartolucci AA, et al. Systemic Lupus Erythematosus in three ethnic groups. II Features predictive of disease activity early in its course. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (7): 1173-80.
28. Zonana Nacah A, Camargo Coronel A, Yañez P, et al. Measurement of damage in 210 Mexican patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease duration. *Lupus* 1998; 7: 119-123.
29. Yee CS, Hussein H, Skan J, Bowman S, et al. Association of damage with autoantibody profile. Age, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2003; 42: 276-279.

Agradecimientos

Elena Carrera, Liliana Contini y Mauro Colombini. Unidad de Biometría de la Facultad de Ciencias Bioquímicas Santa Fe.